

THESIS

MARBURG

1968

Zur Frage: Tumoren und Sclerodermie

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Brigitte Lenz
aus Dramburg/Pommern

Marburg 1968

Zur Frage: Tumoren und Sclerodermie

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Brigitte Lenz

aus Dramburg/Pommern

Marburg 1968

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg (Lahn) am 18.6.1968

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof.Dr.med.R. Siegert

Referent: Prof.Dr.med.O. Braun-Falco

Correferent: Prof.Dr.med.P. Gedigk

ZUR FRAGE: TUMOREN UND SCLERODERMIE

	Seite
I. Eigenbeobachtung - ein Syringom im Bereich einer circumscripiten Sclerodermie	4
II. Aufgabe der Arbeit und Arbeitsweise	11
III. Literaturübersicht	14
1. Benigne Neoplasien bei circumscripiter Sclerodermie	14
a) Benigne Neoplasien in Herden von circumscripiter Sclerodermie	14
b) Benigne Neoplasien außerhalb der Herde von circumscripiter Sclerodermie	16
2. Maligne Neoplasien bei circumscripiter Sclerodermie	19
a) Maligne Neoplasien auf Ulcerationen, die im Bereich von circumscripiter Sclerodermie entstanden	19
b) Maligne Neoplasien verschiedener Organe bei circumscripiter Sclerodermie	21
3. Benigne Neoplasien bei progressiver Sclerodermie	23
a) Benigne Neoplasien in Herden von progressiver Sclerodermie	23
b) Benigne Neoplasien außerhalb der Herde von progressiver Sclerodermie	28
4. Maligne Neoplasien bei progressiver Sclerodermie	32
a) Maligne Neoplasien auf Herden von progressiver Sclerodermie	32
b) Maligne Neoplasien auf Ulcerationen, die im Bereich von progressiver Sclerodermie entstanden	35
c) Maligne Neoplasien verschiedener Organe außer der Lunge bei progressiver Sclerodermie	37
d) Maligne Neoplasien bei Lungenfibrose	39
5. Maligne Neoplasien vor der klinischen Manifestation der Sclerodermie	45
6. Anhang: Maligne Neoplasien bei Sclerodermie, deren genaue Zuordnung nicht möglich ist	48
IV. Diskussion	50
V. Zusammenfassung	66
VI. Literaturverzeichnis	69

I. Eigenbeobachtung - ein Syringom im Bereich einer
circumscribten Sclerodermie

In der Dermatologischen Klinik der Universität Marburg (Lahn) konnte in den letzten Jahren ein Patient beobachtet werden, bei dem sich auf einer circumscribten Sclerodermie ein Syringom entwickelt hatte.

Familienanamnese: Es liegen in der Familie keine besonderen Erkrankungen vor, auch kein Anhalt für Hauterkrankungen.

Eigene Anamnese: Als Kind Rachitis. Mit 21 Jahren Halsdrüsen-Op. Mit 45 Jahren Unfall mit Rippenquetschung. Mit 48 Jahren Eiterfluß aus den Ohren. Mit 51 Jahren Exstirpation eines Schleimbeutels am rechten Großzehengrundgelenk.

Dermatologische Anamnese: Mit 46 Jahren, im Frühjahr 1947, erlitt der Patient, der Lokführer war, bei einer Reparatur an einer Lokomotive einen Unfall, dabei stieß er mit dem Kopf heftig an die Lokomotive. Er war eine viertel Stunde bewußtlos, danach erbrach er. Am linken Scheitelbein entstand eine pfenniggroße Wunde, die nur wenig blutete. Sie wurde mit Salbe und Pflasterverband versorgt und heilte gut ab. Noch ein halbes Jahr nach dem Unfall litt der Patient an Schwindel und Kopfschmerz bei körperlichen Erschütterungen. Die Narbe entwickelte sich am caudalen Pol weiter. Die Haut wurde heller und der Patient fühlte ein Kribbeln im Narbengebiet, hatte dort Kälteempfindungen und in der Umgebung der Narbe ein taubes Gefühl.

Im Juli 1949 befand sich der Patient wegen dieser Beschwerden in stationärer Behandlung der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg (Lahn). Der Patient klagte über Verschlechterung der Sehfähigkeit des linken Auges und Schwächegefühl in den Beinen und im linken Arm. Neurologisch

konnte kein pathologischer Befund erhoben werden. Die linke Pupille war enger als die rechte. Beide reagierten träge auf Licht und Convergenz. Die Sehfähigkeit des linken Auges war herabgesetzt. An beiden Ellenbogen bestanden durch eine Verbrühung *Maculae atrophicae*. An der linken Stirnschläfenseite befand sich ein hautatrophischer Bezirk, der als *Pseudocoup de sabre* beschrieben wurde. Die Behandlung bestand in Novocaininfiltrationen und einmaliger Friscolumspritzung des Herdes. Es schien Besserung einzutreten.

Weil der Prozeß jedoch fortschritt und häufig Kopfschmerzen auftraten, wurde der Patient im Januar 1950 zur stationären Behandlung in der Dermatologischen Universitätsklinik Marburg (Lahn) aufgenommen. Folgender Befund wurde registriert: Vom linken Scheitelbein zieht schräg zum oberen, äußeren Augenwinkel eine etwa 15 cm lange, weiße, über das Hautniveau etwas erhabene, im oberen Teil schmälere, im unteren etwa 2 cm breite Hautveränderung, in deren Bereich sich kein Haarwachstum findet. Die weißliche Hautpartie ist auf der Unterlage gut verschiebbar. Es wurde die Diagnose *Scleroderma circumscripta* Typ *coup de sabre* gestellt. Nach einer Penicillinbehandlung mit insgesamt 8 Millionen Einheiten bei Tagesdosen von 400 000 Einheiten wurde der Patient in die ambulante Weiterbehandlung entlassen. Es wurden dort Melcain-Injektionen und Hyaluronidase-Umspritzungen vorgenommen.

Der Prozeß schritt in der Folgezeit fort, die Kopfschmerzen wurden heftiger, waren stichartig und zogen bis zum linken Ohr.

Im Juli 1952 befand sich der Patient erneut stationär in der Dermatologischen Universitätsklinik zur Erstellung eines Gutachtens. Der Hautprozeß hatte sich nicht vergrößert, er war von einem 3 mm breiten, blau-rötlichen Saum, einem Lilacring, umgeben. Die Palpation des Herdes ergab keine Schmerzhaftigkeit. Unabhängig von der beschriebenen

Veränderung bestand am Schädelknochen eine Einsenkung, die am hinteren Pol der narbigen Hautveränderung etwa 1 cm tiefer lag und nach vorn die Hautveränderung zu unterschreiten schien, um nach hinten bogenförmig auszulaufen. Diese Einkerbung war etwa 12 cm lang, 0,5 cm breit und bei Druck und Betasten sehr schmerzhaft. Der gesamte Bereich des hinteren oberen Schädeldaches war ebenfalls außerordentlich druckschmerzhaft. Auf Grund der Veränderungen der Schädelkalotte mit den Symptomen des heftigen Kopfschmerzes und Schwindelgefühls wurde der Patient invalidisiert. Der Hautprozeß, die Sclerodermie, kam zum Stehen.

1962, bei erneuter Vorstellung in der Poliklinik, fand man im Bereich des Sclerodermieherdes eine knapp linsengroße, hyperkeratotische Papel. Sie wurde excidiert. Histologisch war sie ein Syringom.

Im November 1963 wurde der Patient in der Dermatologischen Klinik nachuntersucht. Er fühlte sich wohl und hatte keine körperlichen oder vom Sclerodermieherd verursachte Beschwerden.

Lokalbefund vom November 1963

Vom linken hinteren Scheitelbein zieht schräg bis zum linken temporalen Augenbrauenrand eine 3 x 15 cm große verschiebbliche, im oberen Teil schmalere, elfenbeinfarbene, gering über das Hautniveau erhabene Platte, in deren Bereich die Haut straff atrophisch ist. Es bestehen dort keine Sensibilitätsstörungen. Die umgebende behaarte Kopfhaut scheint unverändert normal. Am Stamm und an den oberen Extremitäten besteht eine Cutis marmorata. Therapeutisch wurde Hirudoidmassage des Sclerodermieherdes durchgeführt, die der Patient zu Hause fortsetzen soll.

Histologischer Befund der Probeexcision

In der Mitte des Präparates geringgradige Papillomatosis, die Epidermis ist akanthotisch verdickt, die Verhornung orthohyperkeratotisch (Abb. 1). Das Stratum granulosum der Epidermis ist verbreitert. Von der akanthotischen Epidermis schieben sich überwiegend schmale Proliferate in das Corium vor. Subepidermal in der oberen Cutis befinden sich multiple zystische Bildungen, die oft mit zweireihigem Epithel tapeziert sind (Abb. 1). Selten besteht die innere Schicht aus geringgradig wabigen hellen Zellelementen. Als Zysteninhalt findet sich ein homogenes, schwach basophiles, nicht doppelbrechendes Material. Selten sind auch kaulquappen-schwanz-ähnliche Strukturen zu treffen. Zwischen den erwähnten "Zysten" liegen z.T. strangförmige, z.T. arborisierte Zellzüge. Das Bindegewebe ist in dem genannten Areal bis zum mittleren Stratum reticulare corii weitgehend homogenisiert (Abb. 3). Etwas peripher davon ist eine große zystische Bildung zu finden, die mit doppelbrechendem Hornmaterial angefüllt ist. Die Wandung ist auf 2-3 Zellreihen mit länglichen ausgezogenen Kernen reduziert (Abb. 1). Außerhalb dieses Areals, tiefer im Corium, befinden sich rundzellige Infiltrate. Elastische Fasern sind in den beschriebenen Bereichen bis auf Überreste reduziert, nur an der Peripherie einer solchen Zyste findet sich homogen aussehendes orceinophiles Material.

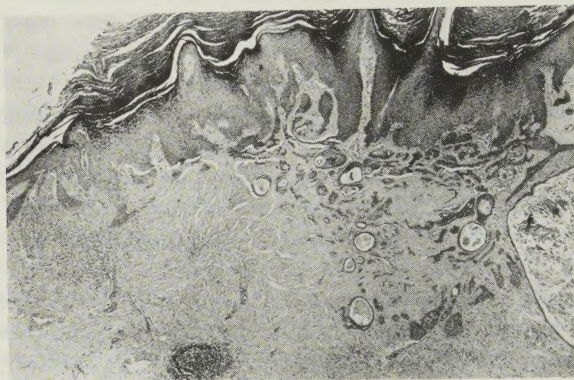


Abb. 1
Vergr. 13 x 2,5; Haemalaun-Erythrocin
Mikr.-Vergr. 25 fach

Papillomatosis, Acanthose mit Orthohyperkeratose, Verbreiterung des Stratum granulosum, in der oberen Cutis multiple cystische Bildungen, in der Umgebung Homogenisation des Bindegewebes; im tieferen Corium Zellinfiltrate; rechts peripher eine große cystische Bildung mit doppelbrechendem Hornmaterial.

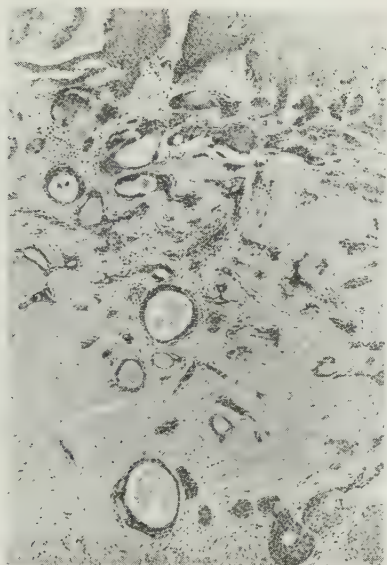


Abb. 2
Vergr. 25 x 2,5; Haemalaun-Erythrocin
Mikr.-Vergr. 25 fach

Cystenartige Bildungen im oberen Corium mit ein- und zweireihigem Epithel und homogenem, schwach basophilem, nicht doppelbrechendem Inhalt. Einige "Cysten" sind kaulquappenschwanzartig ausgezogen. Homogenisation des sclerosierten Kollagens.

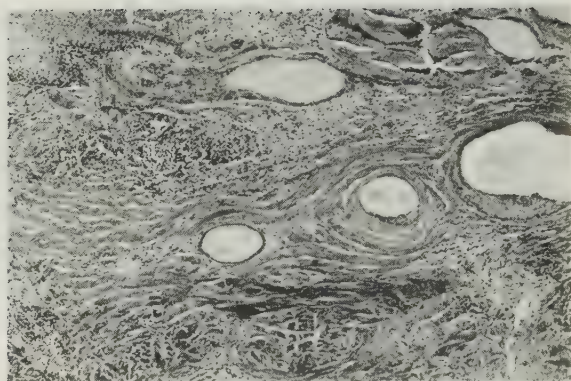


Abb. 3

Vergr. 32 x 2,5; Haemalaun-Erythrocin
Mikr.-Vergr. 25 fach

Homogenisation des Bindegewebes mit Sclerisation und rundzelligen Infiltraten.

II. Aufgabe der Arbeit und Arbeitsweise

Diese Beobachtung von circumscripiter Sclerodermie mit Siringom im Krankheitsherd ließ die Frage nach Häufigkeit, Wesen und Beziehungen von Neoplasien zur Sclerodermie aufkommen. Die Beschäftigung mit dieser Frage ist wichtig, da SCHUERMAN (1951) bei progressiver Sclerodermie ein auffallend geringes Vorkommen von malignen Tumoren fand und von einer Dystopie zwischen progressiver Sclerodermie und malignen Tumoren sprach.

Zur Klärung dieser Frage wurde die zugängige Literatur bis Anfang 1965 ausgewertet.

Von der Untersuchung ausgeschlossen wurden Fälle von Knotenbildungen bei Sclerodermie, Blasen und Ulcera, subcutane Kalkablagerungen und follikuläre Hyperkeratosen in Sclerodermieherden.

Fälle von Knotenbildungen bei Sclerodermie, die histologisch auch in den Knoten die für Sclerodermie typischen Veränderungen zeigen, wurden nicht berücksichtigt, weil sie ein etagenmäßiges Verhalten der Sclerodermie (KORTING 1954) darstellen und nicht als eigentliche Neoplasien aufgefaßt werden können. Beobachtungen derartiger Fälle finden sich bei den folgenden Autoren:

Um keloidartige Sclerodermie UNNA, Morphea tuberosa oder noduläre circumscripte Sclerodermie handelte es sich bei BESNIER (1890), UNNA (1894), THIBIERGE (1904), BROcq (1907), BLOCH (1908), JARISCH (1908), NICOLAS und MOUTOT (1912), LIPSCHÜTZ (1913), BRUHNS (1920), ETIENNE (1923), SACHS (1926), VOHWINKEL (1929), BRUHNS (1932), SPATKE (1933), MICHELSON und LEYMON (1938), MEMMESHEIMER (1938), WEISSENBACH und BASH (1938), MEMMESHEIMER (1952), KORTING (1954), CABRE und LANDES (1960).

Folgende Fälle sind der knötchenförmigen oder nodulären progressiven Sclerodermie zuzuordnen: ADDISON (1854), KAPOSI (1874), REITMANN (1908), LIPSCHÜTZ (1913), FLETCHER (1921), GRAY (1922/1923), GROEDEL und HUBERT (1925), FISCHL (1929), BUTLER und LAYMOND (1937), SEVILLE (1951), DOWLING (1953), RAY, BETTLEY und SEVILLE (1953), KORTING (1954), CAPUSAN (1960).

In der Literatur als zweifelhafte Fälle werden die von TEDESCHI (1902), DUBREUILH (1906), BECHET (1927) und RADCLIFFE-CROCKER (1888) angesehen.

Einen weiten Raum im Schrifttum über Sclerodermie nehmen die Blasen und Ulcera ein, die auf sclerodermatischer Haut, sei es bei circumscripiter oder progressiver Sclerodermie, sei es vor oder nach dem klinischen Auftreten der Sclerodermieherde entstehen. Im Kollektiv neoplastischer Veränderungen werden diese keine Berücksichtigung finden.

So wurden von NEKAM JR. (1936) zwei Fälle von Pseudoblasen mitgeteilt. Es lag in diesen Fällen ein Ödem des Papillarkörpers vor, das die Epidermis blasig abhob.

Blasen bei circumscripiter Sclerodermie oder Scleroderma circumscripta pemphigoides oder Morphea bullosa kommen öfter vor. GARB und SIMS (1959) sammelten 25 Fälle. REICH (1950) veröffentlichte 12 Fälle. Weitere wurden von Ritter (1932), BRAIN (1938), BIZZOZERO (1951), ROSS (1952), SCHUERMANN (1952) und ENFORS (1961) veröffentlicht.

Blasen und Ulcera auf circumscripiter Sclerodermie erwähnten SANNICANDRO (1931), HASLEY (1940), ASBECK (1948), MADDEN (1954) und KORTING (1958).

Ulcera auf Sclerodermieherden wurden vielfach gesehen. Autoren, die es beschrieben, sind bei KORTING (1958) sowie EHRMANN und BRÜNAUER (1931) erwähnt.

Auch bei der progressiven Sclerodermie treten häufig Blasen und Ulcera auf. Sie sind besonders von KORTING (1958) sowie EHRMANN und BRÜNAUER (1931) erwähnt worden.

In der Arbeit unberücksichtigt bleiben auch Veränderungen bei Sclerodermiekranken, die mit subcutanen Kalkablagerungen einhergehen und als THIBIERGE-WEISSEN-BACH-SYNDROM bekannt sind (KORTING 1958).

Über follikuläre Hyperkeratosen auf Sclerodermieherden berichteten ORMSKI (1931), OPPENHEIM (1937) und STOJANOFF (1943).

In der zugängigen Literatur fanden sich insgesamt 68 Mitteilungen, in denen über das Zusammentreffen benignen und malignen Neoplasien mit Sclerodermie berichtet wurde. Dabei handelte es sich in 15 Fällen um eine circumscripte Sclerodermie, in 53 Fällen um eine progressive Sclerodermie. Eine weitere Gliederung des gesichteten Materials ergab sich aus der Tatsache, daß ein Teil der Neoplasien innerhalb des sclerodermatisch veränderten Gewebes, ein anderer Teil an von der Krankheit nicht betroffenen Arealen in Erscheinung trat.

III. Literaturübersicht

1. Benigne Neoplasien bei circumscrippter Sclerodermie

a) Benigne Neoplasien in Herden von circumscrippter Sclerodermie

Über Papeln in Sclerodermieherden berichteten JACOB et al. (1930) und WISE (1933). Bei letzterem bestanden in einem Herd der Scleroderma lichenoides "einige gelbliche, indurierte Papeln von Gerstenkorn - bis Linsengröße". JACOB et al. (1930) stellten einen Fall zur Diagnose vor. Es handelte sich um eine circumscripte Sclerodermie, in deren Bereich sich Papeln gebildet hatten. In beiden Fällen fehlten histologische Befunde.

Über den Fall von GOUGEROT et al. (1938) wurde berichtet: "Auf einem typischen Sklerodermieherd sind 4 - 5 Wochen nach Anwendung von jodiertem CO₂-Schnee zwei Papeln aufgeschossen, die sich klinisch und histologisch als Papillome auswiesen...". Die Autoren stellten die Frage nach der Ursache dieses proliferativen Prozesses auf einer atrophischen Dermatoze.

LINSER (1953) beschrieb eine "Scleroderma circumscripta mit streifenförmigen Wulstbildungen". Es lag kein histologischer Befund vor. Es ist möglich, daß diese Wulstbildungen Sclerodermieherde im infiltrativen Stadium sind, oder ein Äquivalent zur keloidartigen Sclerodermie UNNA darstellen.

HOFFBAUER (1940) fand bei einer 21-jährigen Frau eine Säbelschleifensclerodermie mit röntgenologisch mäßiger Hyperostose des Stirnbeins, verstärkten Impressiones digitales und normaler Sella turcica. Vermutlich handelt es sich um eine Melorheostose wie sie bei circumscrippter Sclerodermie des öfteren auftritt und als analoges Geschehen zum THIBIERGE-WEISSENACH-SYNDROM angesehen wird (CLEMENT et al. 1943).

Benigne Neoplasien in Herden von circumscripter Sclerodermie

Autor	Al.	Gesch.	Best. seit	Sclerodermie		Histo- logie	benigne Neoplasien		
				Lokalisation	Art		Beginn	Lokalisation	Art
JACOB, GUY (1930)	20	♂	2 Mo.	re. Halsseite	Scl. circ.	-		Scl.-Herd	Papeln
WISE (1933)	17	♀		Vorderseite d. Halses	Scl. lichenoides	-		Mitte des Streifens	Papeln
GOUGEROT GIRANDEAU (1938)						-		Scl.-Herd	Papillome
HOFBAUER (1940)	21	♀	seit Jugend	Stirn-behaar- ter Kopf	Scl. en coup de sabre	-		Stirnbein	Hyper- ostose Impressio- nes digi- tates
LINSER (1953)	58	♂	1 J.	Rücken Bauch Oberarme	Scl. circ. per- mag.	-		Oberarme li. Halssei- te, li. Schlüssel- bein Thorax Kniekehlen	Wulst- bildungen

b) Benigne Neoplasien außerhalb der Herde von
circumscripiter Sclerodermie

Die Mitteilungen über benigne Neubildungen bei Sclerodermiekranken sind spärlich und im Vergleich zur Vielzahl der Sclerodermieerkrankungen als Zufallsbefunde zu werten. Interessant sind nur die Neubildungen, welche die Frage der Ätiologie der Sclerodermie aufwerfen. Der Vollständigkeit halber seien die Fälle mitgeteilt.

URBACH (1930) teilte einen Fall von circumscripiter Sclerodermie, Atrophia idiopathica und Xanthelasmenbildung auf makroskopisch normaler Haut mit. Es wurde vermutet, daß für die drei völlig verschiedenen Hauterscheinungen eine gleiche, übergeordnete Noxe verantwortlich zu machen sei, die eine toxische Schädigung der Hautareale hervorruft.

MICHELSON und LAYMON (1938) demonstrierten eine Patientin, die neben einer Morphea guttata follikuläre Hyperkeratosen auf von der Sclerodermie nicht befallenen Hautarealen zeigte.

RONCHESE (1938) berichtete über eine Patientin, bei der an beiden Beinen eine Morphea tuberosa, am rechten Oberschenkel, an der linken Hüfte und in den Operationsnarben der Mammae Keloide, unterhalb des Keloids am rechten Oberschenkel Kalkknötchen, in der linken Mamma eine Cyste und in der rechten ein intracanalikuläres Papillom bestanden.

In PERDRUPS (1955) Fall fanden sich neben einer circumscripiten Sclerodermie subcutane Lipome an verschiedenen Körperstellen.

Aus einem Bericht von CURTIS und JANSEN (1958) ist folgendes zu entnehmen: "Bei einem 4-jährigen Mädchen, welches eine Sklerodermie en coup de sabre sowie Krampfanfälle hatte, waren autoptisch ein Neurocytom des linken N. opticus mit Blutungen in den rechten Seitenventrikel und eine chronische Arachnoiditis adhaesiva festzustellen".

WODNIANSKI (1958) berichtete von einer 68-jährigen Frau, die auf der Brustmitte einen Sclerodermieherd, an Ellenbogen, Handrücken und Unterschenkeln Herde von Acrodermatitis chronica atrophicans, über Oberarmen und Oberschenkeln viele kleine Anetodermieherde und am rechten Unterschenkel mehrere Knoten hatte, die histologisch Lymphocyptome waren.

Benigne Neoplasien außerhalb der Herde von circumscripter Sclerodermie

Autor	Sclerodermie				benigne Veränderungen						
	Al.	Gesch.	Best. seit J.	Lokalisation	Art	Histo	Best. seit J.	Lokalisation	Art	Histo	Nebenbefund
URBACH (1930)	38	♀		Oberschenkel Brust Oberarme	Morphea	+		Oberschenkel normale Haut	Xanthelasmaen	+	Atrophia idiopathica der Knie
MICHELSON LAYMON (1938)	18	♀	1	Unterarm Hand, Abdomen, Oberschenkel	Morphea guttata			Rücken	follikuläre Hyperkeratotische Zapfen		
RONCHESI (1938)	51	♀		Beine	Morphea tuberosa			re. Oberschenkel, li. Hüfte Op. Narben an Mamma li. Mamma re. Mamma	Keloid	+	
FERDRUP (1955)	40	♂	8	li. Bauchseite Kreuzbein	circ. Scl.	+		re. Oberschenkel subcutan versch. Körperstellen li. N. Opticus	Cyste intracan. Papillom Kalkknötchen Lipome Neurocytom	+	
CURTIS JANSSEN (1958)	4	♀			Scl. en coup de sabre						
WODNIANSKI (1958)	68			Brustmitte	circ. Scl.	+	2	re. Unterschenkel	Lymphocytom	+	Akrodermatitis chronica atrophicans, Anetodermieherde

2. Maligne Neoplasien bei circumscripiter Sclerodermie

- a) Maligne Neoplasien auf Ulcerationen, die im Bereich von circumscripiter Sclerodermie entstanden

BRODEY (1955) berichtete über einen 40-jährigen Patienten mit circumscripiter Sclerodermie an Extremitäten, am Stamm und im Gesicht, die sich seit 26 Jahren entwickelt hatte. Auf dem rechten Fußrücken und an der rechten Wade entstanden Ulcerationen von 1 cm Durchmesser, die innerhalb einiger Wochen heilten. Es entwickelten sich neue Ulcera auf Morphea-herden beider Beine. Auf einem Sclerodermieherd des linken Fußes hatte sich ebenfalls ein Ulcus gebildet. In ihm entstand ein Plattencell-Epitheliom, das excidiert wurde. COSTELLO betonte bei der Diskussion des Falles, daß unter diesen Umständen eine progressive Sclerodermie oder eine Morphea im Gebiet der Malleolen als Praecancerose anzusehen sei.

In diesem Bericht von BRODEY (1955) wurde CIPOLLARO erwähnt, der einen gleichen Fall beobachtet habe.

Maligne Neoplasien auf Ulcerationen, die im Bereich von circumscripter Sclerodermie entstanden

Sclerodermie			Ulceration		Maligne Neoplasie					
Autor	Al. Gesch.	seit J.	Lokalisation	Art	Histo.	seit J.	Lokalisation	Art	Histo.	Nebenbefunde
BRODEY (1955)	40	♂	26	Extremitäten Gesicht Stamm	Morphea	-	1	linker Fuß	Platten- cellepi- theliom	+
CIPOLLARO	wie	BRODEY (1955)								

b) Maligne Neoplasien verschiedener Organe bei
circumscripiter Sclerodermie

ALBERT (1932) berichtete über eine Sclerodermie als Zufallsbefund bei der Behandlung eines Mamma-Carcinoms. Die Sclerodermie war 2 Jahre zuvor aufgetreten. Seit 3/4 Jahr befand sich die 44-jährige Patientin im präeklimakterischen Stadium. Vor 21 Jahren hatte sie an beiden Armen Gelenkrheumatismus.

CURTH (1955) erwähnte in einem Artikel folgendes:

"48-jährige Negerfrau hatte 1938 eine Uterusexstirpation; zeigte 1952 einen Epidermoid-Krebs des Cervixstumpfes und im Anschluß an eine Röntgen- und Radiumbestrahlung eine generalisierte Carcinomatose. Seit 1944 hatte sich langsam eine circumscriphte Sklerodermie entwickelt".

Maligne Neoplasien verschiedener Organe bei circu scripter Sclerodermie

Sclerodermie					Maligne Neoplasie						
Autor	Al.	Gesch.	seit J.	Lokalisation	Art	Histo.	seit J.	Lokalisation	Art	Histo.	Neben- befund
ALBERT (1932)	44	♀	2	Oberschenkel, li. Hand, Füße, li. Unterarm	circ. Scl.	-		Mamma	Carcinom	op	
CURTH (1955)	48	♀	11		circ. Scl.		3	Cervix uteri	Carcinom generalisierte Carcinomatose		

3. Benigne Neoplasien bei progressiver Sclerodermie

a) Benigne Neoplasien in Herden von progressiver Sclerodermie

Aus der Literatur sind 13 Fälle von benignen Neoplasien auf Herden von progressiver Sclerodermie bekannt.

REYN (1930) berichtete über Papeln, die histologisch Hypertrophie der Kollagenbündel, perivasculäre Infiltrate und erhaltene Elastica zeigten. Es handelte sich um das typische Bild der Sclerodermie mit über das Hautniveau erhabener Knötchenbildung. Somit dürften die Papeln der nodulären progressiven Sclerodermie zuzurechnen sein. ARNING meinte in der Diskussion des Falls, daß diese kleinen Papeln am Rande der infiltrierten Hautareale eine besondere Art des Fortschreitens der Sclerodermie sind.

Eine Patientin mit progressiver Sclerodermie und Sklerodaktylie beschrieb PILAU (1932). An den Endphalangen bestanden trophische Störungen, die röntgenologisch an den zweiten und dritten Fingern sichtbar waren. An den Endphalangen der ersten und zweiten Finger zeigten sich Osteophyten. Auf den dorsalen Flächen der Endphalangen fanden sich Hyperkeratosen.

JAMEISON (1932) zeigte auf einem Kongreß eine Patientin mit progressiver Sclerodermie an den Handgelenken und Unterarmen, die mit kleinen, harten knorpelartigen Knoten begann. Im histologischen Präparat sichtete man in der Epidermis Hyperkeratose mit Einlagerungen, die Calcium, möglicherweise aber auch Keratohyalin sein könnten.

Keratome an den Fingern fanden SEZARY et al. (1942) bei einer progressiven Sclerodermie, die mit Raynaud-Syndrom begann. Histologisch imponierten dabei Hyperkeratose und fibrinoide Nekrose. Die Autoren hielten das Zusammen-

treffen von Sclerodermie und Keratomen für ein Syndrom. Das Entstehen der Keratome bezogen sie auf vasculäre Veränderungen bei Raynaud'schem Syndrom, dazu kämen noch unbekannte biologische Fakten. Die Autoren wiesen darauf hin, sie hätten 1941 schon einen Fall von Sclerodermie und Keratomen demonstriert. Dieser Fall wurde in der Literatur nicht ausgewertet.

Fibromartige Knoten auf Sclerodermieherden beobachtete OSLER (1898), ohne der Neoplasie Bedeutung beizumessen.

Das Auftreten von Angiomen zeigten MENZEL (1936), TOURAINE (1941) und HEITE (1953) auf. In dem Fall MENZELS (1936) fanden sich auf sclerodermatisch veränderter Schleimhaut von Nase, Mund und Rachen zahlreiche Teleangiektasien und Hämangiome. Röntgenologisch war die Verkleinerung der Sella turcica auffällig.

TOURAINE (1941) sah das Entstehen einer Vielzahl kleiner Angiome, Naevi aranei, Teleangiektasien und Angiokeratome vor dem klinischen Auftreten der progressiven Sclerodermie.

Bemerkenswert an dem Fall von HEITE (1953) war neben dem Auftreten von Angiomen, daß die Krankheit 15 Jahre lang nicht fortschritt, sich jedoch nach Strumektomie weiterentwickelte.

Mucin- und Synovialcysten auf sclerodermatischer Haut bei progressiver Sclerodermie beobachteten HOFFMANN (1922), RACHMANOV (1925) und BECHET (1927). Dabei bestanden in den drei Fällen Beziehungen zu den Gelenken. In HOFFMANN'S Fall lag histologisch schleimige Degeneration vor, an den Oberarmen verbunden mit Kalkeinlagerungen. Der Inhalt der Cysten in RACHMANOV'S Fall bestand aus Mucin. Die Cystenbildung wurde als "lokale myxomatöse Degeneration" angesehen. In BECHET'S Fall entleerte sich aus den Cysten gelatinöse Flüssigkeit. Es lag kein histologischer Befund vor.

FOLLMANN (1932) berichtete über Schweißdrüsenmetaplasien. Metaplasie definierte er als progressive Differenzierungsstörung. Die Patientin litt seit 7 Jahren an einer progressiven Sclerodermie mit Sklerodaktylie. Seit 5 Jahren hatten sich auf den Fingerbeeren 5 kleine Knötchen und an den Seitenflächen der Finger 3 weitere gebildet. Das älteste Knötchen war hanfkorngroß, histologisch fanden sich an 3 Schweißdrüsen und in einem Gefäßlumen "metaplastische Regeneration und tumorartige Kataplasie". In einem jüngeren, kleinen Knoten bestanden nur metaplastische Veränderungen an einer Schweißdrüse; im jüngeren Knoten waren nur degenerative Veränderungen vorhanden.

Benigne Neoplasien in Herden von progressiver Sclerodermie

Sclerodermie					Benigne Neoplasien					
Autor	Al.	Gesch.	seit J.	Lokalisation	Histo.	seit J.	Lokalisation	Art	Histo.	Nebenbefun- de
OSLER (1898)							Stirn- gegend	fibromartige Knoten		
HOFFMANN (1922)	24	♀	8	Gesicht, Hals, Gesäß, Arme, Brustausschnitt		nach Scl.	re. Kniekehle Oberarme	Schleimcysten. Kalkeinlage- rungen	+	
RACHMANOV (1925)	25	♀	4	Hände, Füße, Gesicht, Oesophagus		nach Scl.	Zeigefinger	Mucincyste	+	Osteoporose der Hände Teleangi- ektasien
BECHET (1927)	19	♀	1	Gesicht, Hände		Mon. nach Scl.	re. Daumen Knie	Synovial- cysten Knoten		
REYN (1930)				Gesicht, Rumpf, Extremitäten	+		Rumpf	Papeln	+	
FOLLMANN (1932)	36	♀	7	Gesicht, Hände		5	Finger	Metaplasie der Schweißdrüsen	+	
JAMEISON (1932)	52	♀	9	Hände, Unterarme Kopf, Ellenbogen Knie	+	9	Unterarm, Kopf	Calcium- u. Keratohyalin- knoten	+	
PILAU (1932)	19	♀	14	Finger, Gesicht	rö		Endphalangen	Hyperkeratosen	-	Osteophy- ten

Autor	Sclerodermie				Benigne Neoplasien				Histo.	Nebenbe- funde
	Al.	Gesch.	seit J.	Lokalisation	Histo.	seit J.	Lokalisation	Art		
TORLAIS LOPPE (1932)	14	♀	1	Gesicht, Arme, Füße, Hände			Knie Thorax, Abdomen	Hyperkeratosen Blasen		
MENZEL (1936)	61	♀		Hände, Unterar- me, Unterschen- kel, Nase, Mund, Rachen			in der Nase	Hämangiom Teleangiiekta- sien		
TOURAINE (1941)	22	♀	20	Gesicht, Brust, Extremitäten- enden		vor Scl.	Gesicht, Brust, Extremitäten, Fußrücken	Angiome, Naevi arenei Teleangiiekta- sien, Angio- keratome		
SEZARY BOLGERT (1942)	31	♀	9	Finger, Unter- arme, Schultern		ein- ige J.	Finger, Finger- gelenke	Keratome	+	
HEITE (1953)	36	♀	24	Finger, Gesicht, Ellenbogen, Knie			Gesicht	Angiome		

b) Benigne Neoplasien außerhalb der Herde von progressiver Sclerodermie

Bei progressiver Sclerodermie traten wiederholt gutartige Neubildungen innerer Organe auf.

Über Adenome der Thyreoidea berichteten KREN (1931) und BRÜNAUER (1931). Bei MOUTONGUE (1931) bestand gleichzeitig ein Adenom der Parathyreoidea. Es wurde in diesem Fall eine endokrine Ätiologie der Sclerodermie vermutet. Adenome der Nebennieren fanden LAEDERICH et al. (1932) und BARLOW (1939). Bei letzterem Fall waren noch eine adenomatöse Schilddrüenschwellung und beiderseitige Cysten vorhanden. Adenome der Mamma wiesen LERICHE und STULZ (1936) nach, Fibrome BOŠNJAKOVIĆ (1931), TOYAMA und SHUICHI (1937), TOLMACH und ORRIS (1953) und LANG (1934). Letzterer sah einen Zusammenhang zwischen Sclerodermie und Fibrom, da beides Mesenchymerkrankungen seien. Cysten an Ovarien sah KEINING (1926), bei dessen Fall gleichzeitig eine vergrößerte Thyreoidea bestand. BRÜNAUER und RUSCH (1931) fanden noch Cysten an der Thyreoidea. Über Cysten der Niere berichtete RAKE (1931), GORDON (1929) entdeckte ein kavernöses Angiom der Leber, STRUKOV (1929) beobachtete Knochenneubildung und Hypertrophie der Thyreoidea, Parathyreoidea und der Nebennieren. DUPERRAT und REY (1958) berichteten über eine Patientin, bei der seit 25 Jahren eine progressive Sclerodermie mit Kalkablagerungen bestand. Außerdem hatte sich eine Acrodermatitis chronica atrophicans entwickelt. Auf sclerodermatisch veränderter Haut entstand am inneren Fußrand ein vegetierendes Ulcus mit polycyclischen Rändern, Fisteln und purulentem Exsudat, das wie eine Epitheliomatose wirkte. Histologisch lag eine starke Papillomatose ohne Zeichen von Malignität vor. SCHENKEL (1960) berichtete über klinisch-anatomische Untersuchungen der Lunge bei Sclerodermie. In einem der fünf Fälle handelte es sich um ein 6-jähriges Mädchen, bei dem inner-

halb 1 1/2 Jahren eine gemischte Kollagenose aus Erythematodes und progressiver Sclerodermie ablief. Histologisch war besonders eine Fibrosierung der subpleuralen Lunge auffällig. Sekundär war eine benigne Adenomatose entstanden.

Benigne Neoplasien außerhalb der Herde von progressiver Sclerodermie

Autor	Al.	Gesch.	Progressive Sclerodermie			benigne Neoplasien			Histo.	Nebenbefunde
			Gesch. seit J.	Lokalisation	Histo.	seit J.	Lokalisation	Art		
KEINING (1926)	27	♀	3	Gesicht, Brust, obere Extremitäten, Mundschleimhaut			re.Ovar	Cysten		
GORDON (1929)	31	♀	4 Wo. vor +	Füße Knie	+		Leber	kavernöses Angiom		
STRUKOV (1929)	28	♀					Stirnbein li. Jungs oberfläche	knöcherne Neubildung		
BOSKNIJAKOVIC (1931)			4	Extremitäten Gesicht, Körper			Stimmbänder	Fibrome		Bazin-Knoten an Waden
BRÜNAUER (1931)	47	♀				post +	Basis der Schilddrüse	Adenom		
BRÜNAUER RUSCH (1931)	53	♀		Pharynx Larynx		post +	re.Ovar, li. Schilddrüsenslappen	Cysten		
KREN (1931)	41	♀		Gesicht, Hände Mundschleimhaut		post +	Thyreoida	Adenom	+	
MOUTONGUE (1931)	43	♀		Unterleib, Hände, Füße		nach Scl.	re.Ovar, Uterus, Parathyreoidea	Psammom Fibrom Adenom		
RAKE (1931)	30	♀				post +	Niere	Cysten		
LAEDERICH (1931)	55	♀	4	Füße, Hände, Gesicht, Rumpf		post +	Nebennieren	je 1 Adenom		

Autor	Progressive Sclerodermie				Benigne Neoplasien				Histo.	Nebenbefunde
	Al. Gesch.	seit J.	Lokalisation	Histo. J.	seit J.	Lokalisation	Art			
LANG (1934)	21	♀	4	Extremitäten Gesicht		4	Mammae	Fibrom	+	
LERICHE STULZ (1936)	39	♀	4	Gesicht, Hände, Körper		3	Mammae	Cystadenome	+	
TOYAMA SHUICHI (1937)	57	♀	2	Hände, Arme, Füße, Unterschenkel, Gesicht	+		rechtes Ovar	Fibrom		
BARLOW (1939)	59	♀	2	Hände, Nacken, Gesicht, Gelenke, Abdomen, Hüften			linke Nebenniere	Adenom Cystenniere		
TOLMACH ORRIS (1953)	55	♀	2	Gesicht, Finger, Darm, Lunge	rö		Hals, Arme, Rücken, Bauch Finger	gestielte pigmentierte Fibrome Blasen	+	rheumatische Arthritis
DUPERRAT REY (1958)	65	♀	25	Unterschenkel obere Extremität			innerer rechter Fußrand	Ulcus mit Papillomatose	+	Akrodermatitis chr. atr.
SCHENKEL (1960)	6	♀	11/2				Lunge	Adenomatose	+	Erythematodes Lungenfibrose

4. Maligne Neoplasien bei progressiver Sclerodermie

a) Maligne Neoplasien auf Herden von progressiver Sclerodermie

Über maligne Neoplasien auf sclerodermatisch veränderter Haut liegen vier Mitteilungen von Patienten mit progressiver Sclerodermie vor.

In WERTHERS Fall (1929) bestand die progressive Sclerodermie seit ca. 23 Jahren; sie war während der Demonstration teils im entzündlichen-ödematösen, teils im sclerotischen Stadium. Außerdem bestand seit der Pubertät an den Armen eine Akrodermatitis chronica atrophicans. Ein Jahr vor der Demonstration war eine Unterschenkelamputation wegen eines Carcinoms vorgenommen worden. Kurz danach entstand auf sclerodermatisch veränderter Haut der rechten Ferse erneut ein Carcinom.

WILE und BELOTE (1935) berichteten über einen 55-jährigen Mann. Bei ihm war 3 Monate zuvor über dem linken äußeren Malleolus eine kleine verruköse Veränderung entstanden, die sich weiterentwickelte, ulcerierte, einen verrukösen Grund und einen erhabenen und sclerotischen Rand bekam. Die Probeexcision vom Rand des Ulcus zeigte epitheliale Hyperplasie mit keinem eindeutigen Hinweis auf Malignität. In der Diskussion dieses Fallberichtes wurde festgestellt, daß das klinische Bild für ein malignes Neoplasma bezeichnend, die Biopsie wohl nicht tief genug gegangen sei.

1951 berichtete HAENSCH über eine 40-jährige Frau, bei der sich im linken Scheitel- und Schläfenbeingegebiet viele erbsen- bis bohngroße Knoten, die z.T. ulceriert waren, entwickelt hatten. Trotz Röntgenbestrahlung schritt das infiltrierende Wachstum fort. Nach 2 Monaten konnten röntgenologisch die ersten Metastasen nachgewiesen werden.

Die Sektion erbrachte ein Spindelzellsarkom in der Kopfschwarte sowie in der Gegend der linken Ohrspeicheldrüse, als auch ausgedehnte Metastasierung.

PIPER und HELWIG (1955) veröffentlichten in einer Tabelle unter Fall 2 eine weitere Mitteilung. Es handelte sich um einen Patienten mit progressiver Sclerodermie, bei dem sich auf der Stirn ein Angiosarkom mit Metastasen entwickelt hatte.

Maligne Neoplasien auf Herden von progressiver Sclerodermie

Autor	Sclerodermie			Maligne Neoplasien						
	Al.	Gesch.	seit J.	Lokalisation	Histo.	seit J.	Lokalisation	Art	Histo.	Nebenbefunde
WERTHER (1929)	63	♀	23	Brust, Rücken, Bauch, Extremitäten	+	1	re. Ferse	Carcinom	+	Akrodermatitis chronica atr.
WILE BELOTE (1935)	55	♂	11	Fußrücken, Malleolen, Tibia		3 Mo.	li. äußerer Malleolus	"mögliche maligne Veränderung"	+	
HAENSCH (1951)	40	♀	20	Fußknöchel, Hände, Arme, Gesicht, Hals	aut.	10 Mo. vor +	li. Scheitel- u. Schläfen- bein	Spindelzell- sarkom Metastasen	+	
PIPER HELMIG (1955)	53	♂	13	Raynaud Hände, Füße Herz, Lunge, Niere, Gastrointestinaltrakt		1	Stirn	Angiosarkom Metastasen		

- b) Maligne Neoplasien auf Ulcerationen, die im Bereich von progressiver Sclerodermie entstanden

HILDEBRAND (1886) berichtete über eine Frau mit progressiver Sclerodermie, bei der viele Jahre vor dem Exitus Ulcera auf sclerodermatisch veränderter Haut am linken Fuß entstanden, die heilten und wieder auftraten. 6 1/2 Jahre vor dem Exitus schloß sich die Ulceration nicht mehr, sondern dehnte sich weiter aus. 3 1/2 Jahre vor dem Exitus hatte sich auf dem Handrücken auf sclerodermatisch veränderter Haut ein Ulcus gebildet, das keine Heilungstendenz zeigte. Es bildete sich auf dieser Ulcusfläche eine Geschwulst, die operativ entfernt wurde. Histologisch war es ein Carcinom. Ein Rezidiv wurde operativ entfernt, bei einem weiteren der Unterarm amputiert. 1 Jahr vor dem Tod entwickelte sich am Oberarm ein großer Tumor, bei dem es sich histologisch um eine Metastase handelte.

PAUTRIER (1933) veröffentlichte die Krankengeschichte eines 51-jährigen Mannes, der seit vielen Jahren an einer progressiven Sclerodermie und Acrodermatitis chronica atrophicans litt. Mit 43 Jahren hatte er über dem rechten inneren Malleolus auf sclerodermatisch veränderter Haut eine kleine Ulceration, die im Laufe von 2 Jahren abheilte. Mit 50 Jahren bildete sich erneut an gleicher Stelle ein Ulcus. Der Rand war infiltriert, fest und etwas schmerzhaft, die Mitte war von blumenkohlartigem Gewebe ausgefüllt, das histologisch ein spinocelluläres Carcinom war.

DUVERNE et al. (1958) teilten den Fall eines 67-jährigen Mannes mit, bei dem eine progressive Sclerodermie und eine Acrodermatitis chronica atrophicans bestanden. Mit 63 Jahren traten an beiden Beinen Ulcera auf, die narbig heilten. Mit 66 Jahren entstanden erneut an der Innenseite des rechten Fußes und am rechten inneren Malleolus Ulcera. In einem Ulcus entstand eine Neoplasie, die histologisch ein Carcinoma spinocellulare war.

Maligne Neoplasien auf Ulcerationen, die im Bereich von progressiver Sclerodermie entstanden

Autor	Al.	Gesch.	progressive Sclerodermie		Ulceration		Maligne Neoplasie		Nebenbe- funde
			seit J.	Lokalisation	Histo.	seit J.	Lokalisation	seit J.	
HILDEBRAND (1886)	55	♀	31	Arme, Beine, Hände, Füße	+	viele	Hand	3 1/2	Adenom der Zunge Uterusmyome
FAUTRIER (1933)	51	♂	einige	ganze Haut, außer Gesicht, Hände, Füße, Füßes	+	8	innerer Mal- leolus d.re. Füßes	1	Akroderma- titis chr. atr. Kollagen- knoten
DUVERNE PRUNTERAS MOUNIER (1958)	67	♂	11	Beine, Füße, Arme		4	re.innerner Malleolus re.innerner Fußrand	1	Akroder- matitis chr.atr.

- c) Maligne Neoplasien verschiedener Organe außer der Lunge bei progressiver Sclerodermie

Bei REYNAERS (1952) Patientin traten 6 Jahre nach der Menopause Genitalblutungen auf. Bei der Cürettage wurde im Corpus uteri ein Adeno-Carcinom gefunden.

Über einen Fall von progressiver Sclerodermie und gleichzeitig vorkommendem Prostata-Carcinom mit Skelettmetastasen und polymorphem Epitheliom an der großen Curvatur des Magens schrieb DORNER (1953). Außerdem bestand klinisch und autoptisch-mikroskopisch Sclerose des Herzens und des Oesophagus.

SCHNACK und STEFANELLI (1954) berichteten über eine Patientin, die wegen unerträglicher Skelettschmerzen in ärztliche Behandlung kam. Es wurde ein γ -Plasmocytom gefunden, das mit Cortison, Urethan und Röntgenbestrahlung behandelt wurde. Die Patientin starb nach einem Jahr. Pathologisch-anatomisch konnte das Plasmocytom nicht gefunden werden. Nach Meinung der Autoren bezog sich dies auf die durchgeführte Behandlung. Das gleichzeitige Vorkommen von Sclerodermie und Plasmocytom werteten sie als Zufall, es könnte aber auch die Wirkung einer primären Entgleisung des Eiweißstoffwechsels sein.

OFSTAD (1960) erweiterte diese Zusammenstellung durch eine progressive Sclerodermie mit histologisch stark myositischem Gepräge, bei der autoptisch multiple Myelome des Schädels und Femurs gefunden wurden.

Maligne Neoplasmen verschiedener Organe außer Lunge bei progressiver Sclerodermie

Autor	Sclerodermie				maligne Neoplasien						
	Alter	Geschlecht	Beginn vor Jahren	Lokalisation	Histo.	Beginn vor Jahren	Lokalisation	Art	Beweis	Ursache des Exitus	Nebenbefunde
REYNAERS (1952)	57	♀	2	Stirn, Schläfen Nacken, Hals							
DORNER (1953)	71	♂	3	Raynaud Gesicht, obere Extremität, oberer Thorax	aut +		Corpus uteri Magen Prostata	Carcinom Carcinom Metastasen	histo. aut		Sklerose des Herzens u. Ösophagus
SCHNACK STEFANELLI (1954)	53	♀	1	Arme, Hände, Schultergürtel Gesicht, oberer Thorax	aut	1	Skelett	γ-Plasmocytom		Broncho- pneumonie	
OFSTAD (1960)	38	♂	1	Gesicht, Hände Schultergürtel Brustmitte Füße	aut +		Schädel Femur	Myelom	aut +		

d) Maligne Neoplasien bei Lungenfibrose

KAISCH (1949) berichtete über eine Patientin, die wegen Decubitalulcera zur klinischen Aufnahme kam.

Eine progressive Sclerodermie bestand seit 12 Jahren. Eine Thoraxaufnahme zeigte Pleuraverschwartungen im infraclaviculären Bereich. Die Lungenzeichnung war vermehrt, die Hili nach oben verdrängt, außerdem bestanden Knochendefekte der Rippen. Auf Grund dieses Befundes wurde Metastasierung eines Lungentumors angenommen. Der autoptische Befund bestätigte die Diagnose. Dabei konnte der Primärtumor in der Lunge nicht gefunden werden.

ZATUCHNI et al. (1953) veröffentlichten drei Fälle von autoptisch gefundenen Alveolarcell-Carcinomen bei progressiver Sclerodermie, die klinisch nicht auf Carcinom suspekt waren. Im ersten Fall zeigte die Thoraxaufnahme pleurale und parenchymale Verdickungen, Fibrose in den unteren Lungenfeldern und Pleurazeichnung. Bronchiogramme stellten verzernte Bronchien dar. Die autoptische Diagnose lautete später Lungenfibrose und Terminalbronchus-Carcinom oder Alveolarcell-Carcinom.

Bei der zweiten Patientin von ZATUCHNI et al. (1953) bestanden seit 10 Jahren Atembeschwerden. Zur gleichen Zeit begannen die Hautveränderungen. Nach 9 1/2 Jahren zeigte eine Thoraxaufnahme einen infiltrativen Prozeß beider Lungenbasen und der linken Lungenspitze, außerdem fibröse Stränge vom linken Hilus in die linke Lungenspitze. Sie wurde auf Pleuritis behandelt. 1/2 Jahr später trat ein doppelseitiger Pleuraerguß auf, der an eine Lungentuberkulose denken ließ. Der Exitus erfolgte an Dyspnoe. Autoptisch fand man eine ausgeprägte Lungenfibrose, starke Reepithelisationen mit schuppenartigen Metaplasien und ein nekrotisches Terminalbronchus-Carcinom in der linken großen Fissur. Es war mit der Pleura visceralis verwachsen und verzog diese.

Die dritte Patientin wurde wegen Auswurf, Unterlappenn Pneumonie links und Knöchelödemen in die Klinik eingewiesen. Sie starb an Husten, Fieber und Schwäche.

Autoptisch fand man multiple Tumoren im linken Bronchus, in Hilus- und Mediastinallymphknoten, in der linken Lunge, Pleura und Leber. Als Primärtumor wurde ein Terminalbronchus-Carcinom angenommen. Außerdem bestanden ausgedehnte Lungenfibrose, Reepithelisation, Plasmacell- und Lymphocyteninfiltration der Lunge.

DÖRKEN (1955) berichtete von einem Patienten mit progressiver Sclerodermie, bei dem 1 Jahr nach Beginn der Hautveränderungen die Diagnose gestellt und gleichzeitig eine Lungenfibrose leichten Grades nachgewiesen wurde. Nach 2 Jahren erfolgte der Exitus. Autoptisch fanden sich "Karzinomwucherungen" in der rechten Pleuraschwarte, in der Pleura mediastinalis und im zweiten Lendenwirbelkörper. Als Primärtumor wurde ein Bronchial-Carcinom angenommen.

Bemerkenswert an dem Fall von JONSSON und HOUSER (1956) war die Carcinomentstehung bei einer 31-jährigen Frau. 10 Jahre nach Beginn der Sclerodermie der Haut wurde eine Lungenfibrose festgestellt, 3 Monate später trat eine Hilusverschattung auf und 1/2 Jahr später erlag die Patientin unter dem Bild einer respiratorischen Insuffizienz einem metastasierenden undifferenzierten bronchiogenen Adeno-Carcinom.

COLLINS et al. (1958) teilten einen Fall mit, bei dem 8 Jahre nach Sclerodermiebeginn Dyspnoe und Dysphagie auftraten. 7 Jahre später zeigte die Thoraxaufnahme Knötchen und netzförmige Verschattung in den unteren Lungenlappen und eine Honigwabenlunge in der Peripherie des linken Oberlappens. 1 Jahr später kam die Patientin mit der Diagnose Pneumonie des rechten Unterlappens zur Klinikaufnahme. Nach 1 Monat starb sie an beidseitiger Beinvenenthrombose, Gangrän beider Füße, extremer Zyanose und Dyspnoe. Autoptisch fand man im rechten Unterlappen ein solides Alveolarcell-Carcinom, das sich entlang der Bronchien ausgebreitet hatte, Metastasen und Honigwabenlunge.

RICHARDS und MILNE (1958) berichteten über zwei Patienten mit progressiver Sclerodermie, Lungenfibrose und Lungencarcinom.

Bei einer Patientin begann die Sclerodermie mit 32 Jahren mit dem Raynaudschen Symptomenkomplex. 16 Jahre später traten Hautveränderungen auf, gleichzeitig Schluckstörungen. Eine Thoraxaufnahme zeigte rechts infraclavikulär geringe, an beiden Lungenbasen ausgeprägte Verschattung. 2, 3 und 4 Jahre später traten jeweils Lungenerkrankungen auf. Die Kurzatmigkeit nahm zu und führte zum Exitus. Autopsisch trat ein differenziertes Adeno-Carcinom zutage, das vom Hauptbronchus des rechten Unterlappens ausging, infiltrierend und metastasierend wuchs; außerdem bestand Lungenfibrose und cystische Veränderungen des linken Unterlappens.

Im zweiten Fall handelte es sich um einen 65-jährigen Patienten, bei dem 3 Monate vor dem Exitus erstmals sclerodermatische Veränderungen auftraten. Er wurde kurzatmig. Röntgenologisch stellte man einen linksseitigen Pleuraerguß und einen verbreiterten Mediastinalschatten fest. Autopsisch fand sich ein anaplastisches Spheroidalzellen-Carcinom, das den rechten Hauptbronchus umgab und sich ins Mediastinum und Pericard ausdehnte. Außerdem bestand Lungenfibrose und Emphysem.

Im zweiten Fall seiner Publikation "Wabenlunge und maligne Adenomatose bei Sclerodermie" berichtete CAPLAN (1959) über eine 60-jährige Frau, die wegen eines linksseitigen Pleuraergusses in klinische Behandlung kam. Es wurde eine progressive Sclerodermie, maligne Pleuritis und Lungen-Carcinom diagnostiziert. Die Autopsie erbrachte neben einer Divertikulose des Mastdarms, Fibromen des Uterus, uniloculärer Cyste des rechten Ovars ein metastasierendes Carcinom des linken Oberlappens, außerdem cystische Veränderungen an beiden unteren Lungenlappen.

In der Anamnese der 65-jährigen Patientin von HOLLOSI et al. (1960) bestand seit fast 40 Jahren eine rheumatoide Arthritis, mit 60 Jahren eine Pneumonie. Einige Monate vor dem Exitus kam es zur Klinikaufnahme wegen starker Schmerzen im Brustkorb, Brechreiz, Inappetenz und Schwäche. Es zeigten sich die ersten sclerodermatischen Hautveränderungen, starke Pleuraverdickung besonders rechts und fibröse

Veränderungen in den basalen Lungenabschnitten. Autoptisch konnte der Verdacht auf einen malignen Tumor bestätigt werden. Es fand sich ein alveolarcelliges Bronchial-Carcinom und eine interstitielle Lungenfibrose besonders basal, außerdem Fibrose der Gefäße, des Ösophagus und des Herzens. Retrospektiv nahmen die Autoren an, daß die 5 Jahre vor dem Exitus durchgemachte Pneumonie auf eine Sclerodermie der Lunge zurückgeführt werden könne.

BATSAKIS und JOHNSON (1960) teilten die Krankengeschichte einer Patientin mit, bei der mit 46 Jahren unter dem Raynaud-Syndrom die progressive Sclerodermie begann. Mit 55 Jahren klagte sie über Dyspnoe und Dysphagie. Die Thoraxaufnahme zeigte fibrotische Lungenveränderungen. Mit 57 Jahren nahm die Dyspnoe zu, es entstand ein Pleuraerguß links. Bronchoskopisch konnte ein Verschluß des linken Unterlappenbronchus festgestellt werden. Autoptisch wurden fibrotische Veränderungen neben der Haut an Lunge, Ösophagus, Colon, Pericard und Leber festgestellt. In der linken Lunge bestand ein metastasierendes anaplastisches Bronchiolarcell-Carcinom.

DORNER (1953) berichtete von einer Patientin, bei der eine progressive Sclerodermie seit 32 Jahren bestand, als sie mit Verdacht auf ein Neoplasma des Magen-Darmtraktes in das Krankenhaus aufgenommen wurde. Die Thoraxaufnahme zeigte zu der Zeit Kalkschatten, Lungenemphysem, Verschattungen an der Basis und leichte Einengung des Hilus. 10 Monate später war eine dichte Verschattung der ganzen linken Thoraxhälfte mit Atelektase und Infiltration des Oberlappens sichtbar. Nach einigen Tagen trat der Exitus ein. Die Autopsie erbrachte beidseitige Lungentuberkulose, Peritonealtuberkulose, Bronchial-Carcinom links, Stauungsleber mit perihepatischer Sklerose, Knötchenstruma, geringe Sklerose der Muskularis des Ösophagus, kleine muköse Geschwulst im Cardiabereich, chronische skleröse Myocarditis, Metastasen in den Nebennieren. Der Autor vermutete, daß die "Lungensclerodermie" den Boden für die Tuberkulose vorbereitet habe.

Maligne Neoplasien bei Lungenfibrose im Rahmen einer progressiven Sclerodermie

Autor	Progressive Sclerodermie				Lungenfibrose			Maligne Neoplasie			Nebenbefunde
	Al.	Gesch.	seit J.	Lokalisation	seit J.	Be- weis	Lokali- sation	Art	Be- weis	Ursache des Exitus	
KAISCH (1949)	59	♀	12	Raynaud Hände, Füße, Gesicht, Arme Bauch, Brust	kurz vor+	rö	Lunge	Carcinom Metastasen	aut. histo.	ausge- dehnte Metasta- sierung	
ZATUCHNI CAMPBELL ZARAFONETIS (1953)	65	♀	18 6 Mo. vor+	Raynaud Haut	vor+	rö	li. Ober- lappen	Alveolar- cell-Ca Metastasen	aut	Dyspnoe	
	45	♀	10	Finger, Zehen	kurz vor+	rö	li. Lunge	Terminal- bronchus- Ca	aut	Dyspnoe	Uterus myoma- tosis, Fibrom d. Stimmbandes Herzfibrose
	65	♀		Finger, Gesicht		aut	li. Haupt- bronchus	Terminal- bronchus- Ca, Metast.	aut	Husten, Fieber, Schwäche	
DORNER (1953)	56	♀	33	Raynaud Extremitäten, Gesicht			li. Lunge	Bronchial- Ca., Metastasen	aut	Dyspnoe	Lungen tuberku- lose, Sklerose d. Oesophagus, Leber, Myocard
DÖRKEN (1955)	47	♂	3	Haut	2	rö	Lunge	Adeno-Ca Metastasen, Haut- metast.	aut		Cataracta syndrmatotica
JONSSON HOUSER (1956)	31	♀	10	Hände, Arme, Füße, Ge- sicht, Hals	1/2	rö	re. untere Lunge	Adeno-Ca Metastasen	histo. aut	respirat. Insuff.	

COLLINS DARKE DODGE (1958)	45	♀	16 6	Raynaud Hände, Füße Gesicht, Unterarme Oesophagus	1	rö	re. Unter- lappen	Alveolar- cell-Ca Metasta- sen	aut	Beinvenen- thrombose Dyspnoe Zyanose Gangrän d. Füße Dyspnoe	Adenom der li. Nebenniere Myocardfibrose
RICHARDS MILNE (1958)	53	♀	21 5	Raynaud Gesicht, Nak- ken, Hände, Füße, Oeso- phagus	5	rö	re. Unter- lappen Bronchus	Adeno-Ca Metasta- sen	aut		
	65	♂	3Mo.	Finger, Hän- de, Füße, Gesicht		aut	re. Haupt- bronchus	anapla- stisches Spheroi- dalzellen- Ca	aut	Dyspnoe	
CAPLAN (1959)	60	♀		Gesicht, Hände		aut	li. Ober- lappen	Ca Metasta- sen		maligne Pleuritis	Divertikulose d. Mastdarms, Uterusfibrom, Cyste d. re. Ovars
HOLLOSI SZAM GERÖ (1960)	65	♀	ei- ni- ge Mo	Gesicht, Finger	kurz vor+	rö	li. Lunge	Alveolar- cell-Ca	aut		rheumatoide Arthritis, Oeso- phagus-Herz- Fibrose
BATSAKIS JOHNSON (1960)	57	♀	11	Raynaud Finger Oesophagus	2	rö	li. Lunge	anapla- stisches Bronchio- larzellen- Ca, Meta- stasen	aut	Dyspnoe	Fibrose des Colon, Oeso- phagus, Peri- card, Leber Adenom re. Ne- bennierenrinde, Thyreoidae

5. Maligne Neoplasien vor der klinischen Manifestation der Sclerodermie

In der Literatur gibt es sieben Fälle, bei denen die Sclerodermie nach dem Erscheinen von malignen Neubildungen auftrat. In drei Fällen (WINKLER 1938; LIPMAN und TOBER 1950; PIPER und HELWIG 1955) dürfte es schwer fallen, einen ätio-pathogenetischen Zusammenhang annehmen zu wollen.

TOURAINE (1933) berichtete, daß nach einer Radiumbestrahlung einer Mycosis fungoides am Rande des Bestrahlungsherd eine Sclerodermie in bandes auftrat. Der Autor war sich nicht sicher, ob es sich um einen Zufall oder um das Zusammentreffen von "Ursache und Wirkung" handelte.

Auf der 5. Tagung der Dermatologischen Vereinigung Groß-Hamburg von 1938 demonstrierte WINKLER eine "circumskripte Sclerodermie am Abdomen, Cancroid an der Nase und Akrodermatitis atrophicans" bei einer 59-jährigen Frau. "Die Sclerodermie entwickelte sich seit 2, das Cancroid seit 3 und die Akrodermatitis seit 8 Jahren".

Malignes Carcinoid und nachfolgende progressive Sclerodermie beobachteten ZARAFONETIS et al. (1958) und ASBOE-HANSEN (1959). Erstere berichteten über eine Patientin, bei der retrospektiv 10 Jahre lang ein funktionelles Carcinoid bestanden hatte und sich nach 2 Jahren eine Sclerodermie entwickelte, die histologisch nicht gesichert war. Es war ein malignes Carcinoid des Ileums mit Metastasen in der Leber und anderen Organen, fibrotischen Veränderungen des rechten Herzens, der Leber und Vena cava inferior und sclerodermatischen Veränderungen der Haut an den unteren Extremitäten gefunden worden. Die Autoren meinten: "Das Vorhandensein der ausgedehnten cutanen Veränderungen wie bei Sclerodermie mit den anderen Manifestationen der Fibrose lassen es möglich sein, daß alle diese Erscheinungen direkt eine Folge des funktionellen Carcinoid-Tumors sind...".

ASBOE-HANSEN (1959) fand autoptisch zwei Carcinoidtumoren des Ileums mit Metastasen in Leber und Mesenteriallymphknoten, Stenose des Pulmonalostiums, Dilatation und Hypertrophie des

rechten Herzens, Atheromatose der Coronararterien, Fibrose des rechten Vorhofs, der Pulmonalklappe und der Leber. Diese Veränderungen seien durch das Serotonin entstanden, das ein Gewebeödem erzeuge, mucopolysaccharidhaltige Granula aus Mastzellen freisetze und so die fibröse Organisation stimulierte. Auf diesem Weg sei auch die Sclerodermie entstanden.

Unter Fall 1 des Berichtes von LIPMAN und TOBER (1950) wurde von einer Patientin berichtet, die 15 Monate zuvor an einem Rectum-Carcinom operiert worden war. Sie fühlte sich danach 5 Monate lang wohl, dann entwickelte sich ein generalisiertes Ödem und ein Ikterus. Man diagnostizierte eine Serumhepatitis und Dermatomyositis, die histologisch bestätigt wurde. Eine Woche später zeigte die Haut histologisch das Bild einer akuten Sclerodermie. 1 Monat später war die Haut des gesamten Körpers sclerotisch. Zur Zeit des Berichtes befand sich die Patientin im Stadium einer klassischen chronischen Sclerodermie.

PIPER und HELWIG (1955) erwähnten einen Fall, bei dem der Patient ein Plattenepithel-Carcinom des Oberschenkels hatte, das 7 Jahre vor der Diagnose der progressiven Sclerodermie entstanden war.

MAXWELL et al. (1958) berichteten über ein "Sclerodermoid Syndrome associated with internal tumor" bei einem 42-jährigen Patienten. Mit 41 Jahren erfolgte operative Entfernung eines benignen Colonpolypen. 3 Monate vor Berichterstattung trat das typische Bild einer Sclerodermie auf. Durch pathologische Ketosteroidausscheidung, intravenöses Pyelogramm und Röntgenübersichtsaufnahmen des Abdomens wurde ein linksseitiger Nebennierenrindentumor festgestellt. In der Diskussion meinte BROWN, die hohe pathologische Ketosteroidausscheidung wäre ein Zeichen der Malignität des Tumors. Das klinische Bild der Sclerodermie deutete er als Zeichen von Nebennierenrinden-Überaktivität, möglicherweise eines Tumors, möglicherweise eines malignen Tumors.

Maligne Neoplasien vor der klinischen Manifestation der Sclerodermie

Autor	Sclerodermie				maligne Neoplasie			
	Al. Gesch.	seit J.	Lokalisation	Histo.	seit J.	Lokalisation	Art	Histo.
LIPMAN TOBER (1950)	52	♀ 10 Mo.	ganze Haut	+	15 Mo.	Rektum	Adeno-Ca	op.
PIPER HELVIG (1955)	♂			aut	7 J. vor Scl.	Ober- schenkel	Platten- cell-Ca.	
MAXWELL LELAND STERNBERG (1958)	42	♂ 3 Mo.	Gesicht, Hals, Abdomen, Rück- ken, Füße		vor Scl.	Nebennie- renrinde li.		Colonpolyp
ZARAFONETIS LORBER HANSON (1958)	42	♀ 25 Mo.	untere Extre- mität		10	Ileum	malignes Carcinoid Metastasen	aut Cervixpolyp Uterusmyom Ovarialcyste
ASBOE-HANSEN (1959)	75	♂	Unterschen- kel	+	2	Ileum	Carcinoid Metastasen	aut
TOURAINÉ (1933)	74	♀ 1	Scl.en bandes li. Tibiakante		1	2. Zehe li., li. Tibia	Mycosis fung.	+
WINKLER (1938)	59	♀ 2	circ. Scl. Abdomen		3	Nase	Canoroid	Akrodermatitis chron. atroph.

6. Anhang: Maligne Neoplasien bei Sclerodermie, deren genaue Zuordnung nicht möglich ist

In der durchgesehenen Literatur finden sich des öfteren Mitteilungen über Fallbeobachtungen von malignen Neoplasien, die hinsichtlich ihres feingeweblichen Bildes, Zeit des Auftretens von Sclerodermie und Neoplasie, Lokalisation und Geschlechtsverteilung nicht exakt definiert sind.

RICHARDS und MILNE (1958) wie auch CURTH (1955) berichteten, daß CURTIS, BLAYLOCK und HARWELL (1952) einige Beispiele für Neoplasien mit Sclerodermie in einer 1952 unter dem Titel "Malignant lesions associated with dermatomyositis" veröffentlichten Arbeit erwähnt hätten, ohne Einzelheiten bekannt zu geben. Aus gleicher Arbeit erfährt man, daß auch RICH über Sclerodermie und Neoplasie berichtet haben soll.

Aus dem Artikel "Dermatomyositis, unusual features, complications, and treatment" aus der Mayo-Klinik von CHRISTIANSON, BRUNSTING und PERRY (1956) war folgendes zu entnehmen: "Bei einer kürzlichen Durchsicht der 235 Fälle der Klinik mit lokalisierter Sklerodermie fanden wir 4 Patienten (3 Frauen und 1 Mann) mit Sklerodermie und Malignität und zwar: Adeno-Carcinom der Mamma bei 2 Patienten, Adeno-Carcinom der Thyreoidea, das der Sclerodermie vorausging, bei 1 Patienten, Adenocanthome beider Ovarien mit Carcinomatosis, die zum Tode führte, bei 1 Patienten. In diesem Fall ging die Sclerodermie der Malignität voraus.

Es war nötig, auch die Berichte über die annähernd 125 Patienten mit generalisierter Sclerodermie zu prüfen. In 8 der Fälle (7 Frauen, 1 Mann) fanden wir die Sclerodermie vergesellschaftet mit Malignität. Die Carcinome gingen der Sclerodermie in 4 Fällen 4 Monate bis Jahre voraus. Sie folgten in 3 Fällen der Sclerodermie im Zeitraum von 5 Monaten bis 2 Jahren. Gleichzeitiges Auftreten wurde in 1 Fall beobachtet. Die malignen Veränderungen waren folgendermaßen lokalisiert:

4 Pat. = Mamma

2 Pat. = Cervix o. Becken o. beides

1 Pat. = Gehirn

1 Pat. = Lunge (der einzige Mann dieser Reihe)..."

DUVERNE, PRUNIERAS und MOUNIER (1958) berichteten, daß THIERS in der Dissertation von RICHERME unter 31 Sclerodermiefällen gleichzeitig 2 Carcinomfälle gefunden habe. Es fehlen Literaturangaben.

ZARAFONETIS (1959) erwähnte die Therapie der progressiven Sclerodermie mit Kalium-Paraaminobenzoaten bei 72 Patienten; 12 wurden weniger als 3 Monate behandelt, 60 Patienten länger als 3 Monate. Dabei sind 4 der 60 Patienten während der Behandlung an Krebs gestorben. Auch hier fehlen genaue Angaben.

Von BATSAKIS und JOHNSON (1960) erfuhren wir, daß ZARAFONETIS unter 39 Sclerodermiepatienten weitere 3 Carcinomfälle hatte: 2 waren Carcinome, 1 war ein Fibrosarkom. Aus der Mitteilung geht nichts Genaueres hervor, auch nicht, ob es sich um eine progressive oder circumscripte Sclerodermie gehandelt hat.

Diskussion

Statistisches Material über die prozentuale Häufigkeit von Neoplasien auf sclerodermatisch veränderter Haut lag in der Literatur nicht vor, so daß die eingangs gestellte Frage nach der Häufigkeit von Neoplasien auf Sclerodermie nicht exakt beantwortet werden kann. Trotzdem können wir sagen, daß auf sclerodermatisch veränderter Haut äußerst selten maligne und benigne Neoplasien auftreten und man nach SCHUERMANN (1951) nicht nur von einer "Dystropie" zwischen progressiver Sclerodermie und malignen Tumoren, sondern auch zwischen circumscripiter Sclerodermie und malignen und benignen Tumoren sprechen kann. Auch besteht kein gehäuftes Auftreten maligner oder benigner Tumoren bei Sclerodermiepatienten außerhalb sclerodermatisch veränderter Haut.

Uns wurden insgesamt 17 Fälle von benignen und 4 von malignen Neoplasien auf sclerodermatisch veränderter Haut bekannt. Dabei entstanden auf Herden von circumscripiter Sclerodermie insgesamt 5 Mal benigne Neoplasien; es handelte sich in 3 Fällen um epitheliale Neoplasien (JACOB, GUY 1930; WISE 1933; GOUGEROT, GIRANDEAU 1938) in 1 Fall um eine mesenchymale Neubildung (HOFBAUER 1940).

Die epithelialen Neoplasien waren in 2 Fällen Papeln (JACOB, GUY 1930; WISE 1933) in einem Papillome (GOUGEROT, GIRANDEAU 1938).

Zu den histologisch gesicherten Papillomen (GOUGEROT und GIRANDEAU 1938) kam es iatrogen, indem jodierter CO₂-Schnee auf dem Sclerodermieherd angewandt wurde. Dieses Geschehen könnte als exogener Proliferationsreiz aufgefaßt werden.

Auf Herden von progressiver Sclerodermie bildeten sich insgesamt 13 Mal benigne Neoplasien. In 8 Fällen handelte es sich um epitheliale (HOFFMANN 1922; RACHMANOV 1925; BECHET 1927; FOLLMANN 1932; JAMEISON 1932; PILAU 1932;

TORLAIS, LOPPE 1932; SEZARY, BOLGERT 1942) in 4 Fällen um mesenchymale Neoplasien (OSLER 1898; MENZEL 1936; TOURAINE 1941, HEITE 1953).

Es waren zweimal Hyperkeratosen (PILAU 1932; JAMEISON 1932), zweimal Keratome (SEZARY und BOLGERT 1942) und einmal eine Epitheldesmoplasie (FOLLMANN 1932) vorhanden. In PILAUS Fall spielten sich multiple Veränderungen an den Endphalangen der Hände ab, röntgenologisch nachweisbare trophische Störungen, Osteophyten und Hyperkeratosen. In diesem Fall kommen wir nicht umhin, der Funktion des Gefäßsystems eine wichtige Rolle zuzusprechen.

Über zwei Fälle von Keratomen auf Sclerodermie berichteten SEZARY und BOLGERT (1942), die es für ein Syndrom hielten, indem sie u.a. vasculäre Veränderungen (in einem Fall Beginn der Sclerodermie mit Raynaud-Syndrom) für die Bildung der Keratome verantwortlich machten.

FOLLMANN (1932) berichtete über eine Epitheldesmoplasie der Schweißdrüsen in sclerodermatisch veränderter Haut bei einer progressiven Sclerodermie. Er sah den kausalen Zusammenhang wie folgt: "Infolge unbekannter Ursache (vielleicht unter dem mechanischen Einfluß der bei der Sklerodermie obwaltenden Sklerose des Bindegewebes) war der Blutkreislauf hier auf umschriebenem Hautbezirk so weit gehemmt, daß im Gewebe ein Ödem auftrat... Das durch die unbekannte Erkrankung hervorgerufene ständige Ödem verursachte einerseits im Epithel eine Dyskeratose, andererseits eine Vermehrung und Verlängerung der Epithelfaserung und die Ausscheidung von interfibrillären eiweißartigen albuminoiden Stoffen. Im Bindegewebe gingen die kollagenen Fasern zugrunde, in der subepithelialen Schicht entstand hyaline Degeneration, außerdem koagulierte in den tiefen Schichten des Gewebes aus der Ödemflüssigkeit Fibrin. Die Metaplasie des Schweißausführungsganges sowie die zusammen mit der Zerstörung der Endothelzellen aufgetretene Metaplasie des Bindegewebes und die intracapil-

läre Wucherung der Fibroblasten darf als Folge dieser dauernden Schädigung angesehen werden".

Dreimal wurden Mucin- und Synovialcysten auf Herden von progressiver Sclerodermie beobachtet (HOFFMANN 1922; RACHMANOV 1925; BECHET 1927), die histologisch als schleimige Degeneration (HOFFMANN) und als "lokale myxomatöse Degeneration" (RACHMANOV) bezeichnet wurden. Diese Bildungen stehen im engen Zusammenhang mit den Entmischungszuständen bei der Sclerodermie, obwohl es nicht ganz sicher ist, ob bei der Histogenese von Kollagen Schleim entsteht (BRAUN-FALCO 1964). Dieser Schleim besteht aus mesenchymaler Grundsubstanz in einem unterschiedlichen Mischungsverhältnis durch hohe Konzentration stark wasserbindender nicht-sulfatierter, saurer MPS (VELTMAN 1962). Sekundär kann es zu Kalkein- und -ablagerungen kommen, die zum THIEBIEGE-WEISSENBACH-Syndrom führen können.

An benignen mesenchymalen Tumoren traten auf einer progressiven Sclerodermie einmal fibromartige Knoten (OSLER 1898) auf, dreimal wurden Angiome (MENZEL 1936; HEITE 1953; TOURAINE 1941) auf progressiver Sclerodermie beobachtet. TOURAINE (1941) vermerkte das Auftreten einer Vielzahl kleiner Angiome, Naevi aranei, Teleangiektasien und Angiokeratome vor der klinischen Manifestation der Sclerodermie. Auch in MENZELS Fall (1936) traten neben Hämangiomen zahlreiche Teleangiektasien auf.

Über maligne Neoplasien auf sclerodermatisch veränderter Haut liegen aus der gesamten Literatur nur vier Fallberichte vor. Es handelt sich zweimal um ein Carcinom (WERTHER 1929; WILE und BELOTE 1935), zweimal um ein Sarkom (HAENSCH 1951; PIPER und HELWIG 1955). In allen Fällen bestand die progressive Sclerodermie viele Jahre, 23 Jahre (WERTHER 1929), 11 Jahre (WILE und BELOTE 1935), 20 Jahre (HAENSCH 1951), 13 Jahre (PIPER und HELWIG 1955).

Die Neoplasien traten sehr spät auf, in der Zeit zwischen 1 Jahr (WERTHER 1929; PIPER und HELWIG 1955) und 3 Monaten (WILE und BELOTE 1935) vor der Demonstration durch die Autoren. Die Carcinome hatten sich innerhalb sclerodermatischer Veränderungen am äußeren Malleolus (WILE und BELOTE) und an der Ferse (WERTHER) entwickelt, Stellen, die äußeren Reizen besonders ausgesetzt sind. In WERTHERS Fall wurde wegen eines zuerst entstandenen Carcinoms am Unterschenkel ein Bein amputiert, später entstand über der Ferse des anderen Beines ein histologisch gesichertes Carcinom. Bei WILE und BELOTE (1935) erbrachte der histologische Befund keinen eindeutigen Hinweis auf Malignität, obwohl es sich klinisch um ein Carcinom handelte.

Über ein Spindelzellsarkom berichtete HAENSCH (1951), autoptisch hatte es Beziehung zur Kopfschwarte und Ohrspeicheldrüse. PIPER und HELWIG (1955) fanden ein Angiosarkom der Stirngegend.

Über die Entstehung benigner Neoplasien außerhalb der Sclerodermieherde liegen insgesamt 22 Fallberichte vor. Dabei entstanden bei circumscripiter Sclerodermie insgesamt 6 Mal Neoplasien, 5 Mal mesenchymaler, (URBACH 1930; RONCHESE 1938; PERDRUP 1955; CURTIS, JANSEN 1958; WODNIAANSKI 1958) einmal epithelialer Natur (MICHELSON, LAYMON 1938).

Bei progressiver Sclerodermie entwickelten sich außerhalb sclerodermatisch veränderter Hautareale insgesamt 16 Mal benigne Neoplasien, davon 9 Mal epitheliale (KEINING 1926; BRÜNAUER 1931; BRÜNAUER, RUSCH 1931; KREN 1931; RAKE 1931; LAEDERICH et al. 1932; LERICHE, STULZ 1936; BARLOW 1939; SCHENKEL 1960) und 7 Mal mesenchymale Neoplasien (GORDON 1929; STRUKOV 1929, BOSNJAKOVIĆ 1931; MOUTONGUE 1931; LANG 1934; TOYAMA, SHUICHI 1937; TOLMACH, ORRIS 1953).

Dabei wurde in der Literatur wiederholt über Adenom-, Fibrom-, Cystenbildung besonders endokriner Organe berichtet, welche die Frage der endokrinen Ätiologie der Sclerodermie aufwerfen, aber bis jetzt keinen gemeinsamen ätiologischen Faktor erkennen lassen. Es traten oft Veränderungen an mehreren Organen gleichzeitig auf wie bei MOUTONGUE (1931), BARLOW (1939), KEINING (1926), BRÜNAUER und RUSCH (1931) und STRUKOV (1929).

In der Literatur fanden sich 6 Fälle von malignen Neoplasien, die nicht mit der Sclerodermie der Haut in lokalem Zusammenhang standen. 2 Mal bestand eine circumscription, 4 Mal eine progressive Sclerodermie.

Über ein Mamma-Carcinom bei circumscrippter Sclerodermie berichtete ALBERT (1932). Carcinome des Uterus fanden REYNAERS (1952) bei progressiver Sclerodermie und CURTH (1955) bei circumscrippter Sclerodermie, Carcinome der Prostata und des Magens fand DORNER (1953). Über Plasmocytom berichteten SCHNACK und STEFANELLI (1954), die entfernt an eine primäre Entgleisung des Eiweißstoffwechsels für das Zusammentreffen von Sclerodermie und Plasmocytom dachten. OFSTAD (1960) beschrieb einen Fall von Myelom.

Insgesamt können wir sagen, daß die kleine Anzahl mitgeteilter Beobachtungen andeutet, daß ein Zusammentreffen von Neoplasien und Sclerodermie relativ selten ist. Es überwiegen aber die Mitteilungen über benigne und maligne Neoplasien auf sclerodermatisch veränderter Haut und außerhalb der Sclerodermieherde bei progressiver Sclerodermie gegenüber der circumscriperten Sclerodermie.

Dieses ist vermutlich einerseits darauf zurückzuführen, daß die progressive Sclerodermie in der Regel größere Hautareale verändert und somit schon ein gehäuftes Auftreten von Neoplasien, bei denen kein kausaler Zusammenhang mit der Sclerodermie besteht, vermuten läßt. Anderer-

seits ist vermutlich der Kombination benigner Neoplasien innerer Organe und circumscripiter Sclerodermie wenig Beachtung geschenkt worden, da ein kausaler Zusammenhang von vielen Autoren negiert wird. Daß innere Organe bei circumscripiter Sclerodermie nicht sclerotisch verändert werden, ist als Differentialdiagnostikum gegenüber der progressiven Sclerodermie gewertet worden (NÄGELE, LEIDEL 1960; JABLONSKA 1962).

Doch sind in den letzten Jahren Fälle beschrieben worden, die auf eine Beteiligung innerer Organe hinweisen (PINKER, BRAUN 1950, JABLONSKA 1962).

In 21 Fällen traten die Neoplasien in Sclerodermieherden auf, in 29 Fällen außerhalb der Sclerodermieherde. Die geringe Anzahl der Beobachtungen läßt jedoch keine weiteren Schlußfolgerungen zu.

Die Frage nach dem ursächlichen Zusammenhang zwischen Neoplasien und Sclerodermie muß im allgemeinen verneint werden. Lediglich bei der Papillomentstehung auf circumscripiter Sclerodermie kann die Ätzung des Herdes mit jodiertem CO₂-Schnee als exogener Proliferationsreiz aufgefaßt werden (GOUGEROT, GIRANDEAU 1938). In den Fällen von PILAU (1932) und SEZARY, BOLGERT (1942) wurden vasculäre Veränderungen im Sclerodermiebereich (ein Fall begann mit Raynaud-Syndrom) als auslösende Ursache der Hyperkeratosen- und Keratombildung angesehen.

Diese Vermutung läßt sich z.Zt. weder beweisen, noch widerlegen. Gegen sie spricht die geringe Anzahl von mitgeteilten Beobachtungen. Jedoch ist bekannt, daß bei der Sclerodermie, wie später noch geschildert, das Gefäßsystem immer verändert ist. FOLLMANN (1932) macht für die Entstehung der Epitheldesmoplasie in einem Sclerodermieherd ein ständiges Ödem verantwortlich.

Bei der Betrachtung der Pathogenese sclerodermatischer Veränderungen ist mit einer vermehrten Tumorentstehung

nicht zu rechnen. Bei der Sclerodermie handelt es sich um eine azelluläre Vermehrung des Kollagens, die zur Sclerose führt. Sie ist ein Endzustand vieler Krankheiten unterschiedlicher Ätiologie wie Akrosklerose, Akrodermatitis chronica atrophicans, Stauungsdermatosen und Sclerodermie (STEIGLEDER 1960). Dabei steht ein mucoides Ödem ohne sichtbare Zellbeteiligung am Anfang der Erkrankung. Die interfibrillären Substanzen, besonders saure MPS von niedrigem Polymerisationsgrad, sind vermehrt. Die Genese dieses mucoiden Ödems ist bis jetzt unbekannt. Es werden Entmischungszustände der Grundsubstanz, verbunden mit Enzymaktivitäten diskutiert. Auch ist die Frage nicht sicher zu beantworten, ob es sich um eine vermehrte Insudation von Serumbestandteilen handelt (BRAUN-FALCO 1964). Unter Entmischung versteht man das enzymatische Lösen von Bindungen zwischen Proteinen und sauren MPS. Dies könne durch pH-Veränderungen, Salzgehalt-Redoxsystem-Veränderungen, Gefäßpermeabilitätsstörungen mit Serumaustritt geschehen. Es schließe sich dann eine Depolymerisation an, was zu erhöhter Wasseraufnahmefähigkeit führe. Dieser produktiven Phase folgt die "Schwundphase", bei der es bei gleichzeitig gesteigerter Kollagenfaserneubildung zum Verbrauch des mucoiden Ödems und zur Abnahme der MPS kommt. Die Kollagenfasern sind vermehrt, zum Teil verklumpt. Elektronenmikroskopisch werden an der Feinstruktur der Kollagenfibrillen (Querstreifungsmuster, Periodenlänge, Innenstruktur) bei beiden Sclerodermieformen keine pathologischen Befunde erhoben (RUPEC und BRAUN-FALCO 1964).

Es konnten aber bei beiden Formen der Sclerodermie vermehrt dünne Fibrillen festgestellt werden, die sich meist herdförmig innerhalb der Fibrillenbündel befanden (RUPEC 1964). Dies wird als der morphologische Ausdruck der Fibrillen-neubildung angesehen. Die "Schwundphase" geht in die Sclerose über, klinisch durch Verhärtung des Bindegewebes, histologisch durch Atrophie der Epidermis, Hautanhangsgebilde und Gefäße, Vermehrung des Kollagen, histo-chemisch durch

Reduzierung der interfibrillären Grundsubstanz mit sauren MPS (BRAUN-FALCO 1964), aber fast erhaltener Basalmembran (BRAUN-FALCO 1964) gekennzeichnet.

Neben der mesenchymalen Grundsubstanz ist bei der Sclerodermie auch das Gefäßsystem immer verändert. Es handelt sich um unspezifische Reaktionen mit einem geringen, meist lymphocytären Infiltrat. Gefäßreaktionen treten auch bei der circumscribten Sclerodermie als Lilac-Ring, als Randerythem, in Erscheinung. Auch sei an die Sclerodermieformen mit Raynaudschem Syndrom oder mit Akrosclerose erinnert, die enge Beziehungen zum Gefäßsystem aufweisen. Wie bereits erwähnt, wird bei der Entstehung des mucoiden Ödems die Frage diskutiert, ob die vermehrte mesenchymale Grundsubstanz, besonders die sauren MPS über den Blutweg in das Interstitium transportiert werden oder ob es sich um Permeabilitätsstörungen an den Gefäßen mit vermehrter Insudation von Serum handelt (BRAUN-FALCO 1964).

Wie ausführlich dargestellt, wird die Sclerodermie als extrazelluläres Geschehen aufgefaßt. Im Gegensatz dazu faßt man das Tumorgeschehen als Zellereignis auf (BAUER 1963). Die Carcinogene entfalten ihre Wirkung am geformten Ergastoplasma der Zelle, indem sie in den Reglermechanismus zwischen RNS- und DNS-Synthese eingreifen und gleichzeitig die DNS-Bildung in den Chromosomen vermehren. Es kommt so zu fortgesetzten Zellteilungen mit Verlust der Differenzierung (BAUER 1963). Nach der Mutationstheorie von BAUER ist die Krebsentstehung eine Mutation, auslösbar durch alle mutationserzeugenden chemischen und physikalischen Noxen, und zwar derjenigen Erbsubstanzen, die normalerweise in der Körperzelle Wachstum, Differenzierung und Einordnung in den Gesamtplan regulieren (BAUER 1963).

Der Mutationsvorgang selbst, von dem Kontakt mit cancerogenen, energiespendenden, mutagenen Stoffen bis zur neuen stabilen Mutation sei "eine lange Kette von Vorgängen

verschiedener Art" (BAUER 1963). Wo die Mutation stattfindet, ob im Kern, in bestimmten Chromosomen, an bestimmten Genen ist noch unbekannt, wahrscheinlich findet sie im Molekularbereich statt.

Trotz des azellulären Geschehens bei der Sclerodermie muß die theoretische Möglichkeit der Tumorentstehung des Ektoderms erwähnt werden. Nach STEIGLEDER und GANS (1964) ist eine geringgradig verminderte Sauerstoffversorgung ein Proliferationsreiz für die Epidermis. Diese verminderte Sauerstoffversorgung ist bei der Sclerodermie, die das Gefäßsystem in Mitleidenschaft zieht, durchaus denkbar.

Ein weiterer Ausgangspunkt für die Entstehung von Neoplasien ist das Regenerationsbestreben von seiten der Hautanhangsgebilde. Hier wäre unserer Meinung nach der Fall von FOLLMANN (1932) einzuordnen.

Sogenannte Entmischungszustände (VELTMAN 1962) in der mesenchymalen Grundsubstanz führen zu Ödemen und zur Blasenbildung, wie sie gehäuft bei der Sclerodermie beobachtet wurden. Die blasige Reaktionsweise kann durch Ulcusbildung gefolgt sein, oft wird nicht erst ein Bläschen ausgebildet, sondern die Epidermis und Subcutis in umschriebenem Bereich nekrotisch, es kommt zur Ulcusbildung. Nach REICH (1950) ist dieses als "gradmäßige Steigerung des Krankheitsgeschehens" anzusehen. Über Blasen und Ulcera auf sclerodermatisch veränderter Haut berichteten wir bereits.

Die Sclerodermie führt wie jede andere Krankheit, die mit Sklerose und Atrophie der Haut einhergeht, besonders an traumatisch gefährdeten und schlecht Kreislaufversorgten Stellen leicht zu Ulcerationen mit schlechter Heilungstendenz. Dabei besteht ein starkes Regenerationsbedürfnis, die Mitoserate ist erhöht; es kann unter diesen Umständen zu vermehrter und fehlgeleiteter Regeneration kommen. Ne-

ben dem erhöhten Regenerationsbedürfnis, der oft exogenen Noxen besonders ausgesetzten Lokalisation, der schlechten Blutversorgung, spielen die chronischen Infekte und wahrscheinlich auch die Therapie mit epithelisationsfördernden Mitteln (BAUER 1963) eine Rolle.

DUPERRAT und REY (1958) berichteten von einer progressiven Sclerodermie, bei der am inneren Fußrand ein Ulcus mit starker Papillomatose entstand.

Über das Auftreten von Carcinomen auf Ulcera, die auf Sclerodermieherden entstanden waren, liegen fünf Berichte vor: HILDEBRAND 1886; PAUTRIER 1933; BRODEY 1955; DUVERNE et al. 1958. BRODEY (1955) erwähnt in seinem Bericht CIPOLLARO, der einen gleichen Fall beobachtet haben soll. In drei Fällen (HILDEBRAND, PAUTRIER, DUVERNE) bestand eine progressive Sclerodermie, in zwei Fällen (BRODEY, CIPOLLARO) eine Morphea. Die Sclerodermie bestand in allen Fällen sehr lange: einige Jahre (PAUTRIER 1933), 11 Jahre (DUVERNE 1958), 26 Jahre (BRODEY 1955) und 31 Jahre (HILDEBRAND 1886). Alle Patienten litten an wiederholt auftretenden Ulcera, die heilten und wieder neu entstanden. Das erste Auftreten der Ulcera liegt jeweils mehrere Jahre zurück. Die Carcinome traten spät auf, in HILDEBRANDS Fall 3 1/2 Jahre, in den anderen Fällen (PAUTRIER, BRODEY, DUVERNE) 1 Jahr vor der Demonstration. Daß unter diesen Umständen eine progressive Sclerodermie oder eine Morphea im Gebiet der Malleolen als Praecancerose anzusehen ist, betont COSTELLO (1955) bei der Diskussion des Falles von BRODEY.

In der Literatur fanden wir 13 Fälle von progressiver Sclerodermie zusammen mit Lungenfibrose und Lungencarcinom. Es handelte sich um 11 Frauen und 2 Männer. Das Durchschnittsalter betrug 55 Jahre, die jüngste Patientin war 31 Jahre alt, der älteste Patient war 65 Jahre alt. Die Sclerodermie bestand im Durchschnitt 8 Jahre, im kürzesten Fall 3 Mo-

nate, im längsten 33 Jahre. Die Lungenfibrose war im längsten Fall 5 Jahre bekannt, sonst kurz vor dem Exitus oder autoptisch diagnostiziert.

Bei drei Patienten wirkte sich die Lungenfibrose in ausgeprägter Dyspnoe aus, welche besonders als Bewegungsdyspnoe neben einer Ruhetachycardie als klinisches Symptom der Lungenfibrose aufzufassen ist (FISCHER 1964). In neun Fällen wurde die Lungenfibrose röntgenologisch erfaßt, dabei einmal als Zufallsbefund, sechsmal bei Beschwerden im Thoraxbereich. Viermal wurde die Lungenfibrose autoptisch gefunden. Lokalisatorisch wurden die Unterfelder bevorzugt, wie es auch KAUFMANN (1960) hervorhebt. Ein malignes Neoplasma wurde in vier Fällen klinisch diagnostiziert bzw. vermutet. In neuen Fällen wurde das Carcinom erst autoptisch gefunden, dabei konnte in zwei Fällen wegen ausgedehnten infiltrativen Wachstums und Metastasierung der Primärtumor in der Lunge nicht gefunden werden. In sechs Fällen lautete die histologische Diagnose Alveolarzellen- oder Terminalbronchus- oder Bronchiolar-Carcinom, in drei Fällen handelte es sich um ein Adeno-Carcinom der Bronchien, in einem Fall um ein anaplastisches Carcinom der Bronchien, einmal um ein Bronchial-Carcinom.

Welches sind die Ursachen, die bei Lungenbeteiligung bei progressiver Sclerodermie so viel mehr maligne Neoplasien auftreten lassen als bei sclerodermatisch veränderter Haut?

Schon 1891 erkannte FINLEY den Zusammenhang von Sclerodermie und Lungenfibrose.

1941 wurde das röntgenologische Bild der Lungenfibrose bei progressiver Sclerodermie von MURPHY et al. beschrieben. GETZOWA (1945) beschrieb als erste die histo-pathologischen Veränderungen der Lunge bei Sclerodermie. Sie unterschied dabei zwei Typen, die Pulmosclerosis cystica und die Pulmosclerosis compacta.

Nach FISCHER (1964) schwankt die Lungenbeteiligung bei progressiver Sklerodermie zwischen 13 und 92% nach Literaturangaben. KAUFMANN (1960) gibt eine Lungenbeteiligung von 20% bei Sklerodermie an, ohne eine Trennung in progressive oder circumscripte Sklerodermie vorzunehmen. Dabei handelt es sich nicht um eine Fibrose im eigentlichen Sinn als Produkt einer gesteigerten Zellaktivität, sondern um eine Sklerose wie bei der Sklerodermie, bei der aus einem mucoiden Ödem auch der parenchymatösen Organe extrazellulär sklerotische Prozesse ablaufen (FISCHER 1964). Dementsprechend entwickelt sich nach SCHENKEL (1960) die Fibrose der Sklerodermie im Unterschied zu den Fibrosen anderer Ätiologie (HEPPLESTON 1958) hilusfern, subpleural und nach KAUFMANN (1960) besonders in Unter- und Mittelfeldern. DOSTROVSKY (1947) berichtet, daß der fibrotische Prozeß von den Alveolarwänden ausgeht, es kommt dabei zum Schwund der Alveolen und durch bronchioläre Wucherung zur Pulmosclerosis cystica oder compacta. Die primären Veränderungen spielen sich im Bindegewebe ab, später werden die elastischen Fasern und die Gefäße in Mitleidenschaft gezogen, HEPPLESTON (1958) hält die Fibrose bei Sklerodermie für eine interstitielle, nicht für eine alveoläre.

FISCHER (1964) sieht als Folge der Sklerose eine chronische intraalveoläre Pneumonie, die wiederum zur Alveolarwandnekrose und somit zur Pulmosclerosis cystica führt.

KAUFMANN (1960) beschreibt die compacte Form der Pulmosclerosis als diffuse Bindegewebswucherung, die in den Septen beginnt und die Alveolen mitergreift. Bei Verschmelzung und Vernarbung kommt es zur Ausbildung von Hohlräumen, die sekundär epithelialisiert werden und die Pulmosclerosis cystica darstellen, wohingegen er den Endzustand einer interstitiellen Fibrose als kleinblasiges subpleurales Emphysem bezeichnet (KAUFMANN 1960). SCHENKEL (1960) sieht als Folge der Fibrose und für die Sklerodermie unspezifisch

Cystenbildung, Muskelhypertrophie, Hyperelastose, Metaplasien des Alveolarepithels und vasculäre Endofibrosen. Aus den Alveolarmetaplasien können maligne Adenomatosen entstehen.

Die bestehende Sekretstauung bei Lungenstarre bei Sclerodermie des Parenchyms und der Gefäße führt nach FISCHER (1964) zu hyperplastischen, atrophischen oder obliterierenden Bronchiolitiden. Besonders bei der atrophischen Form der Bronchitiden und Bronchiolitiden kommt es leicht zu Epithelmetaplasien, die den Boden für die Carcinomentstehung bilden können (KAUFMANN 1960).

Einige Autoren nehmen wie folgt zur Pathogenese der Tumorentstehung Stellung: BATSAKIS und JOHNSON (1960) stellen fest, daß maligne Tumoren bei Lungenfibrose häufiger als nur bei Sclerodermie der Haut auftreten. COLLINS et al. (1958) nehmen folgenden Entwicklungsmechanismus an: Sclerodermie, Lungenfibrose, Honigwabenlunge, Adenomatose, Carcinom. Der auslösende Faktor bei der Entstehung der Carcinome ist sicher nicht die Sclerodermie, sondern die bronchiolare epitheliale Aktivität, welche die Lungenfibrose begleitet. Unter diesen Umständen ist bei jeder Lungenfibrose oder Honigwabenlunge, gleich welcher Ätiologie, mit maligner Entartung zu rechnen. RICHARDS und MILNE (1958) sind der Ansicht, daß in ihrem ersten Fall, den drei Fällen von ZATUCHNI (1953) und dem von JONSSON und HOUSER (1956) die Sclerodermie der Lunge, die sich in Lungenfibrose oder cystischen Veränderungen der Lunge zeigt, die Praecancerose ist, aus der sich ein maligner Tumor entwickeln kann. Schwierig ist es, den pathogenetischen Mechanismus zwischen pulmonalen Veränderungen und dem Entstehen eines Bronchial-Carcinoms des Hilusgebietes zu verstehen.

CAPLAN (1959) erbringt Literaturnachweise über das Vorkommen von Sclerodermie und cystischen Veränderungen der Lunge.

Danach ist die Lungenfibrose die erste Veränderung der Lunge, die Cystenbildung die zweite. Die Fibrose ruft eine bronchiolare Reaktion hervor, die sich in benigner oder maligner Adenomatose äußert. HOLLOSI et al. (1960) meinen, daß bei der Systemerkrankung der Sclerodermie mit Lungenfibrose diese vor Manifestation an der Haut auftreten kann. Sclerodermatische Lungenveränderungen sind als praecarcinomatös anzusehen.

JONSSON und HOUSER (1956) sehen die Sclerodermie als proliferativen Prozeß an und meinen, daß eine Sclerodermie an einen malignen Tumor denken lassen muß.

Halten wir fest, daß die Lungenfibrose bei Sclerodermie neben der Sklerose des Mesenchyms zu mannigfaltigen Veränderungen an den Gefäßen, Alveolen, Bronchiolen und Bronchien und ihren verschiedenen Epithelien führt. Der gleiche Vorgang spielt sich bei Lungenfibrosen anderer Ätiologie ab, wie bei den Pneumokoniosen. Diese führen, wie bekannt, über chronische Veränderungen, Bronchitiden, Narbenbildungen gehäuft zu malignen Neoplasien (BAUER 1963; KAUFMANN 1960). Die Lungensclerose, auch wenn sie nicht fortschreiten sollte, ist nie rückbildungsfähig, sondern unterhält als "chronischer Reiz" ständig die sekundären Veränderungen und wird von diesen wiederum beeinflußt. Dabei spielen wie bei der Sclerodermie der Haut Regenerations- und Proliferationsprozesse eine große Rolle. Berücksichtigen wir den differenzierten Bau der Lunge gegenüber der Haut, so wird klar, daß allein bei den verschiedenen Arten der Epithelien und besonders in ihren Übergangszonen sich leicht sekundäre Veränderungen manifestieren, die zu Metaplasien führen können. Vergessen wir nicht, daß die Lungenoberfläche mit 90 m^2 um ein Vielfaches größer als die Körperoberfläche ist und somit nicht nur der Fibrose und den sekundären Veränderungen mehr Oberfläche bietet, sondern auch anderen carcinogenen Noxen wie Entzündungen und inhalierten Carcinogenen.

Diese chronischen Veränderungen können bei genügend langer Dauer des Bestehens und Fortschreitens als Schrittmacher der Carcinomentstehung angesehen werden (BAUER 1963). Man kann auch sagen, daß Carcinome der Lunge nicht auf heiler Alveolar- oder Bronchialschleimhaut entstehen (BAUER 1963).

Für diese Carcinome ist die Lungensclerose als Schrittmacher verantwortlich, dies zeigt auch die Bevorzugung des weiblichen Geschlechts, während allgemein gesehen die Krebssterblichkeit bei Lungen-Carcinom 85% Männer, aber nur 15 % Frauen erfaßt (BAUER 1963).

Aus alldem können wir folgern, daß bei einer progressiven Sclerodermie immer an eine Mitbeteiligung der Lunge gedacht werden muß. Diese Lungensklerose ist wegen ihrer sekundären Veränderungen als Boden maligner Neoplasien anzusehen. Wie wichtig diese Schlußfolgerung klinisch ist, zeigt uns die Kasuistik der Literatur, in der nur viermal ein Verdacht auf ein malignes Neoplasma der Lunge ausgesprochen wurde, während neun Carcinome erst autoptisch gefunden wurden.

In dem von uns mitgeteilten Fall handelt es sich um eine circumscripte Sclerodermie vom Typ en coup de sabre mit Syringombildung. Die Sclerodermie hatte sich nach einem Trauma entwickelt. Fünf Jahre später war der fortschreitende Prozeß abgeschlossen, der Lilac-Ring bildete sich zurück. Gleichzeitig bemerkte man das Syringom auf sclerodermatisch veränderter Haut.

Das Syringom wird als epitheliale Neoplasie der Schweißdrüsen angesehen (GANS 1957). NÖDL (1960) bezeichnet es als epitheliale Fehlbildung, entweder ekkriner oder apokriner Art, STEIGLEDER (1960) als Fehlbildung der Schweißdrüsenausführungsgänge, KYRLE (1925) und WENDELBERGER (1938) als fehlerhafte Schwesterbildung apokriner Schweißdrüsen.

Als Ursache der Entstehung eines Syringoms werden einerseits fehlerhaft angelegte embryonale Schweißdrüsenkeime angenommen (GANS 1957; BECK 1933), andererseits wird eine gesteigerte und pathologische Regenerationsfähigkeit der Schweißdrüsen, deren Ausführungsgänge oder der Epidermis diskutiert (GANS 1922; LETTERER 1962).

Regressive Veränderungen sind an Syringomen nicht beobachtet worden (BECK 1933). Einmal ist ein Carcinom auf dem Boden eines Syringoms entstanden (ZINK 1950).

In unserem Fall entstand das Syringom im Sclerodermieherd. Von dem sclerotischen Prozeß werden auch die Hautanhangsgebilde sekundär in Mitleidenschaft gezogen, zuerst die Haarfollikel, später die Drüsen. Man könnte die Syringomentstehung als gesteigerten Regenerationsprozeß zum Ersatz verlorengegangener Schweißdrüsen, bei dem die Regeneration über das eigentliche Ziel hinausschießt, verstehen. Dabei entsteht eine Neoplasie, die noch den Mutterboden erkennen läßt, seine Funktion aber nicht mehr ausführen kann.

Viel näher liegt es, das Zusammentreffen von Sclerodermie und Syringom als Zufall zu betrachten. Wir sind geneigt, die Entstehung des Syringoms auf das Trauma zurückzuführen. Über den ursprünglichen Zusammenhang zwischen Trauma und Syringom liegt keine Literatur vor. Insofern möchten wir die Syringomentstehung auf circumscripiter Sclerodermie als Zufallsbefund werten.

Zusammenfassung

Ein an der Dermatologischen Universitätsklinik Marburg (Lahn) beobachteter Fall von circumscripiter Sclerodermie mit Syringom ließ uns der Frage nach Wesen und Häufigkeit von Neoplasien bei Sclerodermie nachgehen. Dazu wird die zugängige Literatur ausgewertet.

Es wurden 5 benigne Neoplasien auf circumscripiter Sclerodermie und 12 benigne Neoplasien auf Herden von progressiver Sclerodermie gefunden.

Über die Entstehung benigner Neoplasien außerhalb der Sclerodermieherde liegen bei circumscripiter Sclerodermie 6 Beobachtungen, bei progressiver Sclerodermie 17 Beobachtungen vor. Es traten dabei wiederholt Adenome endokriner Organe auf.

Diesen Veröffentlichungen fügen wir den von uns beobachteten Fall von circumscripiter Sclerodermie und Syringom hinzu. Dabei entstand die Sclerodermie en coup de sabre nach einem Trauma. 5 Jahre später hatte sich eine Papel im Sclerodermieherd gebildet, die histologisch als Syringom imponierte. Vergleichbare Fälle aus der Literatur liegen nicht vor. Wir sehen den Zusammenhang zwischen Sclerodermie und Syringom in diesem Fall durch das Trauma gegeben, nicht durch die Sclerodermie.

Es wurde über 4 Patienten mit malignen Neoplasien auf sclerodermatisch veränderter Haut bei progressiver Sclerodermie berichtet. Es handelte sich zweimal um ein Carcinom, zweimal um ein Sarkom. Außerdem fanden wir sechs Fälle von malignen Neoplasien, die lokalisateurisch mit der Sclerodermie nicht im Zusammenhang standen. Es handelte sich um ein Mamma-Carcinom, zweimal Uterus-Carcinom, einmal Prostata- und Magencarcinom, zweimal Plasmocytom.

Die Bildung von Neoplasien in Ulcera, die bei der atrophischen Dermatoze besonders an traumatisch gefährdeten Stellen entstehen, wird als sekundär angesehen und durch gesteigertes Regenerationsbestreben erklärt. Wir fanden einmal Papillomatose in einem Ulcus auf progressiver Sclerodermie, dreimal Ulcus-Carcinom auf progressiver Sclerodermie, zweimal Ulcus-Carcinom auf circumscripiter Sclerodermie. Ebenfalls als sekundär wird die Carcinomentstehung bei Sclerodermie der Lunge, bei Lungensclerose aufgefaßt. Wir fanden 13 Fälle von progressiver Sclerodermie mit Lungensclerose und Lungencarcinom.

Es läßt sich sagen, daß auf sklerodermatisch veränderter Haut, sei es bei progressiver oder circumscripiter Sclerodermie, benigne und maligne Neoplasien äußerst selten entstehen. Das entspricht der azellulär ablaufenden Dermatoze. Entstehen jedoch chronische Ulcera auf der atrophischen Dermatoze, so sind diese auch bei Sclerodermie mit benigner und maligner Proliferation und somit auch mit gehäuf-ter Carcinomentstehung behaftet.

Bei progressiver Sclerodermie muß immer an eine Mitbeteiligung der Lungen im Sinne einer Lungensclerose gedacht werden. Diese führt zu sekundären Veränderungen, die den Boden für benigne und maligne Neoplasien bilden und für das gehäufte Auftreten von Lungencarcinomen bei Lungensclerose verantwortlich sind.

Abkürzungen

Al	-	Alter
aut	-	autoptisch
Ca	-	Carcinom
circ	-	circumscript
diff	-	diffus, progressiv
Gsch	-	Geschlecht
Histo	-	Histologie
J	-	Jahr
li	-	links
MPS	-	Mucopolysaccharid
re	-	rechts
rö	-	röntgenologisch
op	-	operativ
Scl	-	Sclerodermie

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- ADDISON, T. "True keloid"
Trans. med. chir. Soc. London 37;
37-47 (1854)
- ALBERT "Sklerodermie"
Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 41; 542
- ASBECK "Sklerodermie"
Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 72; 260
- ASBOE-HANSEN, G. "Skleroderma in carcinoid syndrome"
Acta dermat.-venereol. (Stockh.) 39;
270-273 (1959)
- BARLOW, G. BARTON "Scleroderma associated with adrenal
neoplasm. Report of a case"
Arch. Derm. 39; 1021-1024 (1939)
- BATSAKIS, J.G. "Generalised scleroderma involving lungs
JOHNSON, H.A. and liver with pulmonary adenocarcinoma"
Arch. Path. 69; 633-638 (1960)
- BAUER, Karl-Heinz "Das Krebsproblem"
Springer-Verlag, Berlin 1963
- BECHET "Scleroderma with Tumefaction"
Arch. Derm. Syph. (Chic.) 15; 508 (1927)
- BECK, S.C. "Die Syringome"
aus Handbuch der Haut- u. Geschlechtskrank-
heiten von Jadassohn, Bd. XII/3 (1933)
Springer-Verlag, Berlin
- BESNIER, E. Arch. Derm. Syph. (Berl.) 22; 763 (1890)

- BIZZOZERO, ENZO "Sulla sclerodermia guttata bullosa"
Dermosifilografo 25; Suppl. 107-110 (1951)
ref. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 82; 198
- BLOCH, J. Die Praxis der Hautkrankheiten
Urban-Schwarzenberg, Berlin 1908; S. 542
ref. CABRE' UND LANDES s.d.
- BOŠNJAKOVIĆ "Sclerodermia generalisata et Tbc indurativa"
Dermatovenerol. Sektion in Zagreb 15.XII. 1931
ref. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 43; 135
- BRAIN, R.T. "Morphoea"
Pro. roy. Soc. Med. 31; 870 (1938)
ref. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 65; 356
- BRAUN-FALCO, O. "Über das Verhalten der interfibrillären
Grundsubstanz bei Sklerodermie"
Derm. Wschr. 136; 1085-1092 (1957)
- "Pathologische Veränderungen an Grundsubstanz, Kollagen und Elastica"
Handbuch der Haut- u. Geschlechtskrankheiten von Jadassohn.
Ergänzungswerk I/2 S. 519-651 (1964)
- "Die allgemeine Pathologie der Basalmembran"
S. 564-556
- BROCQ, L. Traité élémentaire de Dermatologie pratique
II. 455 Doin. Ed. Paris 1907
ref. CABRE' UND LANDES s.d.
- BRODEY "Circumscribed scleroderma (morphea)"
Arch. Derm. 71; 128-130 (1955)

- BRUHNS, C. "Über Knotenbildungen bei Sklerodermie"
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 129; 178-185
(1920)
- "Kartenblattähnliche Sklerodermie"
Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 42; 35
- BRÜNAUER und RUSH ref. JADASSOHN VIII/2; 817
- BUTLER, J. "Nodular diffuse scleroderma"
LAYMON, C.W. Arch. Derm. 35, 919-931 (1937)
- CABRE, J. "Ein Beitrag zur nodulären Sklerodermie
LANDES, E. (keloidähnliche Sklerodermie UNNA)
Z. Haut- u. Geschl.-Kr. 28; 359-364 (1960)
- CAPLAN, H. "Honeycomb lungs and malignant pulmonary
adenomatosis in scleroderma"
Thorax (London) 14; 89-96 (1959)
- CĂPUȘAN "Besondere Aspekte bei Sklerodermie I.
, Gestreifte Plaques bei progressiver Sklerodermie"
Derm.-Vener. (Buc.) 5; 47-49 (1960)
ref. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 108; 329
- CASAIA'A. "Esclerodermia Liquen escleroso y atrofico"
Arch. argent. Derm. 3; 518-525 (1953)
- CHRISTIANSON, H.B. "Dermatomyositis, Unusual Features,
BRUNSTING, L.A. Complications, and Treatment"
PERRY, H.O. Arch. Dermat. (Chicago) 74; 581-589 (1956)
- CLEMENT "Melorheostose und bandförmige Sklerodermie,
COMBES-HAMELLE Osteopyknose und Histio-pyknose"
Bull. Soc. méd. hôp. Paris III/58 S. 423-427
(1943)

- COLLINS, D.H. "Scleroderma with honeycomb lungs and
DARKE, C.S. bronchiolar carcinoma"
DODGE, O.G. J. Path. Bact. 76; 531-540 (1958)
- CURTH, H.O. "Dermatous and Malignant Internal Tumors"
A.M.A. Arch. Dermat. u. Syph. 71; 95-107
(1955)
- CURTIS, A.C. "Malignant lesions associated with
BLAYLOCK dermatomyositis"
HARWELL, E.R. J. Amer. med. Ass. (Chicago) 150; 844-846
(1952)
- CURTIS, A.C. "The prognosis of localized scleroderma"
JANSEN, Th.G. A.M.A. Arch. Dermat. 78; 749-757 (1958)
ref. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 103; 202
- DINKLER, M. "Zur Lehre von der Sklerodermie"
Dtsch. Arch. klin. Med. 48; 515-577 (1891)
- DONNERMANN Dissertation "Häufigkeitsanalytische Studie
über die Symptome der Akrodermatitis
chronica atrophicans HERXHEIMER" (1959)
- DÖRKEN, H. "Beobachtungen bei progressiver Sklerodermie
(Ösophagusveränderungen-Katarakt-Tod an
Karcinom)"
Radiol. clin. (Basel) 24; 156-161 (1955)
- DORNER, M. "Localisations viscérales dans la scléroder-
mie généralisée (à propos de 3 cas)"
Strasbourg méd. N.S. 4; 143-162 (1953)
- DOSTROVSKY, A. "Progressive scleroderma of the skin with
cystic sclerodermal changes of the lungs"
Arch. Derm. 55; 1-11 (1947)
ref. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 72; 363

- DOWLING G.B.
SEVILLE, R.H. Proc. 10th Int. Congress Dermat. London
489-491 (1953)
- DUBREUILH, W. "Fibromes miliaires; sclerodermie consécuti-
tive"
Ann. Derm. Syph. (Paris) 7; 569 (1906)
zit. BUTLER AND LAYMOND Arch. Derm. 35;
922-923 (1937)
- DUPERRAT
REY "Acrodermatite de Pick-Herxheimer avec
sclérodermatomyosite, calcinose et pyodermi-
te végétante pseudo-néoplastique"
Bull.Soc.franç. Derm.Syph. 65; 562-564
(1958)
ref.Zbl.Haut- u.Geschl.-Kr. 104; 71
- DUVERNE, J.
PRUNIERAS, M.
Mounier, R. "Sclerodermie et PICK-HERXHEIMER avec
dégénérescence épithéliomateuse"
Bull.Soc.franç. Derm.Syph. 65; 175-176
(1958)
- EHRMANN, S.
BRÜNAUER, Sr.R. "Sklerodermie" Handbuch der Haut- und Ge-
schlechtskrankheiten von Jadassohn VIII/2.
S. 717-923
Springer-Verlag, Berlin
- "Ätiologie und Pathogenese der diffusen
Sclerodermie" S. 836-848
- "Scleroderma circumscripta (Morphoea)"
S. 719
- ENFORS, V. "Scleroderma circumscripta pemphigoides"
Acta derm.-venereol (Stockh.) 41;
418 (1961)
- ETIENNE "Sclérodermie atypique, Hyperthyroïdie"
Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 3; 7-8 (1923)
ref. Jadassohn VIII/2; 732
Springer-Verlag Berlin 1931

- FINLAY zit. W.H. Sheeford
"Pulmonale Manifestationen der Sclerodermie"
Arch. Intern. Med. 92; 85-97 (1953)
- FISCHER, H. "Klinische Beziehungen zwischen Haut und
Lungen"
in Dermatologie und Venerologie von Gottron
und Schönfeld V/ 1 S. 247-368
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1964
- FISCHL "Kombination von Sclerodermie (Sclerodakty-
lie) mit infiltrativem Stadium der Acroder-
matitis chronica atrophicans"
Wiener dermat. Gesellschaft Sitzung 20.7.1929
zit. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 32; 175
- FLETCHER, H.M. "Case of Scleroderma and Sclerodaktylia"
Proc.roy. Soc. Med. 14 No. 6; 40-41 (1921)
- FOLLMANN, J. "Über die Einteilung der Metaplasien auf
Grund der Differenzierung, mit besonderer
Berücksichtigung der Epitheldesmoplasie"
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 165; 772-789
(1932)
- GANS, O.
STEIGLEDER, G.K. "Syringom"
aus Histologie der Hautkrankheiten, 2.Aufl.
Bd. II. S. 300-304
Springer-Verlag, Berlin (1957)
- GANS, O. "Über Syringome - Ein Beitrag zu ihrer
Genese und Systematik"
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 141; 232-243
(1922)

- GARB, J.
SIMS, Ch.F. "Scleroderma with bullous lesions. Report
of a case and review of the literature"
Dermatologica (Basel) 119; 341-359 (1959)
- GETZOWA, SOPHIA Arch. Path. 40; 99 (1945)
- GONDOS, B. "Die röntgenologisch faßbaren Veränderungen
bei der progressiven System-Sklerose"
zit. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 109; 53 (1961)
- GORDON, H. "Diffuse scleroderma with case report and
autopsy findings"
Ann. intern. Med. 2; 1309-1322 (1929)
- GOTTRON, H.A. Dermatologie und Venerologie
SCHÖNFELD, W. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart
- GOUGEROT "Papillomatose sursclérodermie (après traite-
ment par la neige carbonique)"
GIRANDEAU Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 45; 566-567
(1938)
ref. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 60; 143
- GRAY, A.M.H. "Generalized Scleroderma with Subcutaneous
Nodules"
Pro. roy. Soc. Med. 16; 107 (1922-1923)
- GROEDEL, F.M. "Ein Fall von Sklerodermie nach Unfall"
HUBERT, G. Wien. klin. Wschr. 38; 409-410 (1925)
- HAENSCH, R. "Sarkombildung bei einer Scleroderma
progressiva"
Hautarzt 2; 129-131 (1951)
- HASLEY "Generalized Scleroderma"
Arch. Derm. 41; 1119 (1940)
zit. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 84; 2

- HEITE, H.J. "Sclerodermia diffusa (progressive Form mit Raynaud-ähnlichem Beginn)"
Sitzungsberichte der Versammlung Südwest-deutscher Dermatologen 18.-19.4.1953 Marburg
Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 87; 293
- "Ergebnisse häufigkeitsanalytischer Untersuchungen bei der Sklerodermie"
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 200; 426-433 (1955)
- HEPPLESTON, A.G. Thorax (London) 11; 77 (1956)
zit. COLLINS u.a. "Scleroderma with honeycomb lungs and bronchiolar carcinoma"
J. Path. Bact. 76; 531-540 (1958)
- HILDEBRAND "Beitrag zur Lehre von der Sclerodermie"
Md. parkt. Derm. 5; 202-208 (1886)
- HOFBAUER "Mäßige Hyperostose des Stirnbeins bei Säbelhiebsklerodermie"
Derm. Wschr. 111; 951 (1940)
- HOFFMANN, H. "Sclerodermia diffusa"
Schles. dermat. Ges. Breslau Sitzung 28.1.1924
Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 4; 322
- HOLLÖSI, K. "Sklerodermische Lungenfibrose und Lungen-
SZAM, I. carcinom"
GERÖ, A. Orv. Hetil. 101; 1108-1111 (1960) mit deutscher und englischer Zusammenfassung
zit. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 222; 331-332
- JABLONSKA, St. "Sklerodermie u. sklerodermähnliche Zustände und ihre Behandlung".
Fortschritte d. praktischen Dermatologie u. Venerologie IV; 103-120 (1962)

- JACOB, F.M. "A case for diagnosis"
GUY, W.H. Arch. Derm. 22; 1103-1104 (1930)
ref. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 37; 205
- JAMEISON, R.C. "Sclerodermie mit Knorpeltumoren"
Arch. Derm. 22; 751 (1930) -
= 23; 200-201 (1931)-
= 27; 1010-1011 (1933)
ref. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 46, 722
- JARISCH, A. Die Hautkrankheiten
MATZENHAUER, R. A. Hölder Berlin 1908 2. Auflage 774
ref. CABRE'UND LANDES s.d.
- JONSSON, S.M. "Scleroderma (progressive systemic sclerosis)
HOUSER, J.M. associated with cancer of the lung. Brief
review and report of a case"
New. Engl. J. Med. 255; Nr. 1-13; 413-416
(1956)
- KAISCH, A.M. "Clinical and Roentgenologic Aspects of
Esophageal Lesions In Scleroderma"
Amer. J. dig. Dis. 16; 405-413 (1949)
- KAPOSI "Scleroderma adultorum"
Diseases of the Skin London 3; 107 (1874)
von HEBRA
Demonstration auf "Verhandlungen der Wiener
Dermat. Gesellschaft 9. V. 1900"
Archiv. f. Dermat. u. Syph. Wien 53; 370
(1900)
- KAUFMANN, Eduard "Die Lungenfibrosen"
STAEMMLER, Martin Lehrbuch der speziellen pathologischen Ana-
tomie
II; Teil 3, S. 1674-1683
Walter de Gruyter und Co., Berlin (1960)
"Bronchien" S. 1490-1541
"Die Pneumokoniosen" S. 1851-1903

- KEINING, E. "Diffuse Sklerodermie"
Berl. dermat. Ges. Sitzung 22.1.1926
Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 19; 347
- KORTING, G.W. "Über keloidartige Sklerodermie nebst Bemerkungen über das etagenmäßige differente Verhalten von einigen sklerodermischen Krankheitszuständen"
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 198; 306-318 (1954)

"Sklerodermie u. sklerodermieähnliche Erkrankungen"
aus Dermatologie und Venerologie von
GOTTRON und SCHÖNFELD II/Teil 2; 886-945
(1958)
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart
- KREN "Über Sklerodermie der Zunge und Mundschleimhaut"
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 95; 163 (1931)
- KYRLE, J. "Histobiologie der Haut und ihrer Erkrankungen" Band I, S. 245
Berlin, Wien (1925) zit. Wendlberger G.

"Beitrag zur Histogenese der Syringome"
Arch. Der. Syph. (Berl.) 176; 467-472 (1938)
- LAEDERICH, L. Bull. Soc. méd.Hôp. Paris III 48; 1652-1656
(1932)
- MAMOU, H. ref. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 44; 167
- BEAUCHERNE, H.
- LANG, M. "Sclerodermie (Acrosclerosis Scllei)"
Ungar. Dermat. Gesellschaft 9. XI. 1934
Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 50; 556
- LAWRENCE Arch. Derm. 54; 363 (1946)
ref. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 84; 5

- LERICHE, R.
STULZ, E.
JUNG, A.
- "Experimentelle Erzeugung eines sklerodermatischen Zustandes bei der Ratte durch Verpflanzung von Cystadenomstückchen, die bei einer Sklerodermiepatientin aus der Brustdrüse entfernt wurden"
- Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 43 Nr. 9;
1724-1730 (1936)
ref. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 56; 250
- LETTERER
- Handbuch der allgemeinen Pathologie
von Büchner, Letterer, Roulet
Springer-Verlag Berlin 1962
III/2/1; S. 613
- LINSER, K.
- "Scleroderma circumscripta permagna mit streifenförmigen Wulstbildungen"
- Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 88; 194
- LIPMAN, M.P.
TOBER, J.N.
- "Peripheral Manifestations of Visceral Carcinoma"
- Gastroenterology 16; 188-193 (1950)
- LIPSCHÜTZ
- "Knotenförmige Hautverdickungen bei Sklerodaktylie"
- Derm. Wschr. 57 Nr. 27-52; 851-857 (1913)
- LONGHI, A.
- "Contributo allo studio della malattia sclerodermia. Nota VI. Possibilita' eziologiche"
- Ann. ital. Derm. Sif. 11; 99-112 (1956)
ref. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 101; 59
- MADDEN, J.F.
- "Localized Scleroderma with ulcerations and bullous formations"
- Arch. Derm. Syph. (Chic.) 70; 387 (1954)
ref. GOTTRON und SCHÖNFELD II/2; 888
- MAXWELL, M.
LELAND, C.
STERNBERG, Th.H.
- "Sclerodermoid syndrome associated with internal tumor"
- Arch. Derm. 77; 232-233 (1958)

- MEMMESHEIMER, A.M. Keloidsklerodermie UNNA
Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 57; 167 (1938)
"Sclerodermia circumscripta tuberosa"
Z.Haut- u. Geschl.-Kr. 13/II; 249 (1952)
- MENZEL, K.M. "Über Veränderungen an der äußeren Nase,
an deren Schleimhaut und im Rachen bei
Sclerodermia diffusa"
Machr. Ohrenheilk. 70; 1409-1418 (1936)
ref. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 56; 188
- MICHELSON, H.E. "Morphoea guttata"
LAYMON, C. Arch. Derm. 37; 156-157 (1938)
ref. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 59; 283
- MILIAN, L. "Sclerodermie calciaire"
PERIN Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 37/IV; 475-479
HOROWITZ (1930)
zit. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 36; 38
- MOUTONGUE, P. "Sklerodermie u. Kalkgicht bei einem Adenom
der Parathyreoidea. Erfolgreiche Exstirpation
dieses Adenoms"
Bull. Soc. nat. Chir. (Paris) 57; 1529-1531
(1931)
ref. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 41; 68
- MURPHY J. Amer. med. Ass. 116; 499 (1941)
KRAININ zit. bei W. H. SHEEFORD
GERSON "Pulmonale Manifestationen der Sclerodermie"
Arch. intern. Med. 92; 85-97 (1953)
- NÄGELE, E. "Über die extradermale Manifestation der
LEIDEL, H. progressiven Sklerodermie"
Z. Haut- u. Geschl.-Kr. 28; 1-10 (1960)
ref. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 107; 249

- NEKAM, L. jr. "Zwei Fälle von pseudoblasiger ulcerativer Sklerodermie"
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 174; 635-642 (1936)
- NICOLAS, J.
MOUTOT, H. Ann. de dermatol. et de syph. (1912) 344
ref. BRUHNS "Über Knotenbildungen bei Sklerodermie"
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 129; 178 (1920)
- NÖDL, F. "Gutartige Neubildungen der Haut" aus
Dermatologie und Venerologie von GOTTRON
und SCHÖNFELD
Bd. IV, S. 205-294
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart (1960)
- OFSTAD, E. "Scleroderma (progressive systemic sclerosis)
A case involving polyneuritis and swelling
of the lymph nodes".
Acta rheum. scand. 6; 65-75 (1960)
ref. KORTING s.d.
- OPPENHEIM "Scleroderma circumscripta disseminata
mit craurosisähnlichen Zuständen des Genita-
les und Sklerodermie der Vagina"
Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 57; 652
- ORMSKI zit. BRÜNAUER, Handbuch der Haut- und Ge-
schlechtskrankheiten von J. Jadassohn,
VIII/2, S. 103
Springer- Verlag, Berlin (1931)
- OSLER Fall VII
Journal of cutan- and genito-urinary
disease (1898)
ref. Derm. Wschr. 57/27-52; 857 (1913)

- PAUTRIER, L.M. Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 40 Nr. 7;
1105-1114 (1933)
- PERDRUP, A. "Sclerodermia"
Acta derm.-venereol. (Stockh.) 35; 231-232
(1955)
ref. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 93; 332
- PFISTER, R. "Die progressive Sklerodermie"
NÄGELE, E. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. N.F. 7;
244-277 (1956)
- PILAU, G. "Sclerodermia diffusa, Sklerodaktylie"
Ung. Dermat. Gesellschaft, Budapest
Offizieller Bericht 14, X. 1932
Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 44; 15
- PINKER, H. "Ein Beitrag zur Frage der Beteiligung
BRAUN, H. innerer Organe bei circumscripter Skleroder-
mie"
Dtsch.med.Wschr. (1950) 113-116
- PIPER, W.N. "Progressive Systemic Sclerosis. Visceral
HELWIG, E.B. Manifestations in Generalized Scleroderma"
Arch. Derm. 72; 535-546 (1955)
- RACHMANOV "Sclerodermie"
Moskau. venerol. dermat. Ges. 8. X. 1925
Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 21; 405
- RADCLIFFE-CROCKER "Diffuse symmetrical scleroderma"
Diseases of the Skin London (1888) I. 311-317
- RAKE, G. "On the pathology and pathogenesis of scle-
roderma"
Bull. Johns Hopk. Hosp. 48; 212-227 (1931)
ref. Ehrmann u. Brünauer in "Sklerodermie"
Handbuch der Haut- u. Geschlechtskrankheiten
von Jadassohn VIII/2, S. 816,
Springer-Verlag, Berlin

- RAY Proc. X th International Congress Dermat.
London
- BETTLEY British Med. Assoc. (1953) 479
zit. CABRE' und LANDES s.d.
- REICH, H. "Über das Krankheitsbild der Sklerodermia
circumscripta pemphigoides (Morphoea bullosa)"
Derm. Wsch. (1950) 486-492
505-510
- REITMANN, K. "Über eine eigenartige, der Sklerodermie
nahestehende Affektion"
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 92; 417-424 (1908)
- REYN "Sclerodermia"
Demonstration; 8. Internationaler Kongreß
für Dermatologie u. Syphiliologie
Kopenhagen 5. - 9. VIII. 1930
Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 37; 742
- REYNAERS, H. "Réaction sclerodermiforme des parties dé-
couverts, mains exclues"
Arch. belges Derm. 8; 234-236 (1952)
- RICHARDS, R.L. "Cancer of the lung in progressive systemic
MILNE, J.A. sclerosis"
Thorax (London) 13; 238-245 (1958)
- RITTER "Chronische herdförmige Sklerodermie mit
pemphigoider Blasenbildung"
Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 41; 668 (1932)
- RONCHESE, F. "Scleroderma, Keloid and sclerosis of the
breast. Report of a case"
Amer. J. Surg. N.S. 39; 635-640 (1938)
- ROSS, A.A.C. "Morphoea bullosa"
Brit. J. Derm. 64; 70 (1952)
ref. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 82; 198

- RUPEC
BRAUN-FALCO "Elektronenmikroskopische Untersuchungen
über das Verhalten der Kollagenfibrillen der
Haut bei Sklerodermie"
Arch. klin. exp. Derm. 218; 543-560 (1964)
- REIN
SCHNEIDER "Physiologie des Menschen"
13/14. Auflage; Springer-Verlag
Berlin 1960 S. 177;
- SACHS, O. Arch. klin. exp. Derm. 152; 273 (1926)
ref. CABRE' und LANDES s.d.
- SANNICANDRO, G. Arch. ital. Derm. 6; 468-493 (1931)
ref. "Streifenförmige Sklerodermie mit knöt-
chenförmigen Hautinfiltraten u. Sklerodakty-
lie..."
Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 38; 487

"Sarkoide u. sklerodermartige Tuberkulose mit
symmetrischen Streifen an den Beinen, verbun-
den mit progressiver Sklerodermie"
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 175; 623-637 (1937)
- SCHENKEL, Jean-
Pierre "Le poumon sclérodermique. Étude anatomo-
clinique de cinq cas".
Ann. Anat. path. N.S. 5, 32-69 (1960)
zit. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 216; 210
- SCHNACK, H.
STEFENELLI, N. "Ein Fall von diffuser generalisierter Skle-
rodermie u. Plasmozytom"
Wien. klin. Wschr. 66/26-52; 862-864 (1954)
- SCHUERMANN, H. "Maligne Tumoren bei Dermatomyositis u.
progressiver Sklerodermie"
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 192; 575-582 (1951)

- SCHUERMANN, H. "Scleroderma circumscripta partim pemphigoides mit Beteiligung der Mundschleimhaut"
Versammlung Südwestdeutscher Dermatologen
25. - 26. X. 1952
Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 86; 94
Diskussion zur Krankendemonstration;
Derm. Wschr. 129, 85 (1954)
"Dermatomyositis"
GOTTRON-SCHÖNFELD II/1; 543-579 (1958)
- SELENYI, A. "Über die für die Lokalisation verantwortlichen Faktoren bei der umschriebenen Sklerodermie"
Dermatologica (Basel) 119; 115-121 (1959)
ref. SCHUERMANN Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 105; 240
- SEVILLE, R.H. Brit. J. Derm. 63; 407 (1951)
Royal society of Medicine; Section of
Dermatology vom 18.1.1951
- SEZARY, A.
BOLGERT, M. "Kératomes des doigts (coussinets des phalanges) et sclerodermie"
Ann. Derm. Syph. (Paris) 8/2; 482 (1942)
ref. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 70; 514
- SPRATKE "Fall zur Diagnose"
Demonstrationsabende Chemnitzer Hautärzte
10. III. 1933
Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 45; 294
- STOJANOFF "Scleroderma circumscripta"
Derm. Wschr. 116; 185 (1943)
- STRUKOV "Zur Frage der pathologischen Anatomie und Pathogenese der diffusen Sklerodermie"
Vrac. Delo 12; 880-882 (1929)
zit. JADASSOHN VIII/2; 816

- STEIGLEDER, G.K. "Die Struktur der Haut als Grundlage ihrer Leistung und Erkrankung"
Handbuch der Allgemeinen Pathologie von Büchner, Letterer, Roulet; III; 2; I Die Organe, S. 537-665
Springer-Verlag, Berlin (1960)
"Kollagene Fasern" S. 589-591
- STEIGLEDER, G.K.
GANS, O. "Pathologische Reaktionen in der Epidermis"
Handbuch der Haut- u. Geschlechtskrankheiten von J. Jadassohn, Ergänzungswerk I/2 (1964)
S. 178-298
- TEDESCHI "Una forma non comune di sclerodermia"
Gaz. osp. Milano 29. Juni 1902
zit. JADASSOHN VIII/2; 834
- THIBIERGE, G. La Pratique Dermatologique 4; 241
Masson Ed. Paris (1904)
ref. CABRE' und LANDES
"Ein Beitrag zur nodulären Sklerodermie (keloidähnliche Sklerodermie Unna)"
Z.Haut- u. Geschl.-Kr. 28; 359-364 (1960)
- TOLMACH, J.A. "Multiple fibromes. Generalized Scleroderma"
ORRIS, L. Arch. Derm. Syph. (Chic.) 68; 747 (1953)
- TORLAIS "Un cas de sclerodermie généralisée"
LOPPE' Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 39/8;
1403-1408 (1932)
ref. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 44; 167
- TOURAINÉ, A. "Mycosis fungoides u. Sclerodermie en bandes"
Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 40; 235 (1933)

"Sclérodermie progressive et téléangiectasies"
Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 48; 355-356
(1941)
ref. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 68; 120

- TOYAMA
SHUICHI "Ein Beitrag zur Behandlung der diffusen
Sklerodermie mit einem Hypophysenvorderlap-
penpräparat"
Jap. J. Dermat. Urol. 42; 134-135 (1937)
zit. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 58; 107
- UNNA, P.G. "Die Histopathologie der Hautkrankheiten"
A. Hirschwald Berlin (1894) 1119
- URBACH "Degenerative Cholesterose der Haut bei
einem Fall mit Scleroderma localisata u.
Atrophia idiopathica"
Wiener Dermat. Gesellsch. 11. XII. 1930
Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 37; 424
- VELTMANN, G. "Krankheiten des Gefäß- und Bindegeweb-
systems"
in Lehrbuch der Haut- u. Geschlechtskrank-
heiten, Ricke, Bode, Korting 1962, S. 586
- VOHWINKEL, K.H. "Zur Pathogenese der Sklerodermie"
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 158; 28-34 (1929)
- WEISSENBACH
BASH "Scleroderma, keloid and sclerosis of the
breast. Report of a case"
zit. von RONCHESE Z. Haut- u. Geschl.-Kr.
60; 142 (1938)
- WERTHER "Ausgedehnte, diffuse Sklerodermie mit
Carcinom am rechten Unterschenkel"
Verein Dresdner Dermatologen; Sitzung vom
6. III. 1929
Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 31; 27 (1929)

- WILE, U.J. "Scleroderma with possible malignant changes"
BELOTE, G.H. Arch. Derm. 31; 555-556 (1935)
- WINKLER "Circumskripte Sklerodermie am Abdomen, Cancroid an der Nase und Akrodermatitis atrophicans"
Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 60; 208
- WISE, F. "Scleroderma lichenoides"
Arch. Derm. 27; 532 (1933)
ref. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 45; 187
- WODNIANSKY "Lymphocytome in atrophischer Haut, Anetodermie, Sklerodermie"
Hautarzt 9; 280 (1958)
- WENDLBERGER, G. "Beitrag zur Histogenese der Syringome"
Arch. Derm. Syph. (Berlin)
176; 467-472 (1938)
- ZARAFONETIS, Ch.J.D. "Association of functioning carcinoid syndrome and scleroderma. I. Case report"
LORBER, St.H. Amer. J. Med. Sc. 236 Nr. 1, S. 1-14 (1958)
HANSON, St.M.
- ZARAFONETIS, Ch.J.D. "Treatment of scleroderma"
Ann. intern. Med. 50; 343-365 (1959)
- ZATUCHNI, J. "Pulmonary fibrosis and terminal bronchiolar
CAMPBELL, W.N. ("alveolar-cell") Carcinoma in Scleroderma"
ZARAFONETIS, Ch.J.D. Cancer 6/4-6; 1147-1158 (1953)
- ZINK, H.K. Strahlentherapie 81; 419 (1950) zit. Nödl
"Syringom" in Dermatologie und Venerologie
von Gottron und Schönfeld Bd. IV, S. 263
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart (1960)

Herrn Prof. Dr. Braun-Falco danke ich sehr für
das überlassene Thema und seine freundliche
Unterstützung.

Herrn Dr. Rupec gilt mein Dank für seine Hilfe-
leistung bei der Anfertigung der histologischen
Fotografien.

Lebenslauf

Am	10. 6.	1939	wurde ich, Brigitte Lenz, als Tochter des Landwirts Martin Lenz und seiner Ehefrau Erna, geb. Hornke in Dramburg/Pommern geboren.
Ende		1945	kamen wir durch Zwangsumsiedlung nach Boitin in Mecklenburg.
Im	Sept.	1946	erfolgte meine Einschulung.
Bis	Febr.	1947	besuchte ich die Grundschule in Boitin Krs. Bützow,
dann bis		1950	die Zubringerschule Bülow Krs.Güstrow,
von Sept.		1950	
bis Sept.		1954	die Kerstingschule Güstrow,
von 1954 bis		1958	die John-Brinckmann-Oberschule in Güstrow.
Im Sommer		1958	Abitur.
Von Herbst		1958	an studierte ich Humanmedizin an der Humboldt-Universität Berlin.
	Januar	1961	bestand ich dort das Physikum.
	März	1961	verließ ich die DDR und wurde in der Bundesrepublik aufgenommen.
Ab	Mai	1961	setzte ich das Studium an der Kieler Universität fort.
Ab	Mai	1962	studierte ich in Marburg (Lahn) weiter.
8.	Okt.	1964	Medizinisches Staatsexamen in Marburg. Nach 2 Jahren Medizinalassistentenzeit erhielt ich am
15.	Nov.	1966	die Approbation.
Seit			
2.	Febr.	1967	tätig als Assistenzärztin im Friedrich-Ebert-Krankenhaus in Neumünster.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren
und Dozenten in

Berlin: Friedrich, Kirsche, Libbert, Pichotka, Rappoport,
Schmidt, Schreiber, Tembrock, Waldeyer,

Kiel: Alnor, Eufinger, Doerr, Gärtner, Hallermann,
Hörmann, Knothe, Pau, Pfleiderer, Philipp,
Reinwein, Staemmler, Wanke, Werner,

Marburg: Berendes, Bock, Braun-Falco, Dorer, Gedigk,
Hartmann, Jacob, Linneweh, Martini, Schmid,
Schwaiger, Siegert, Straub.

